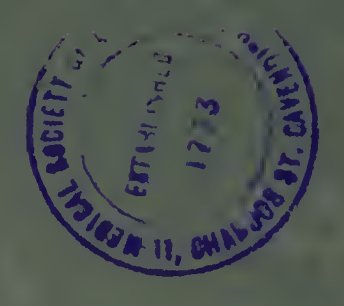
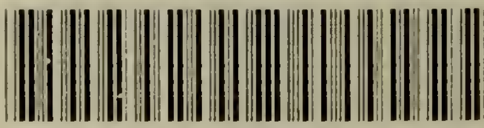


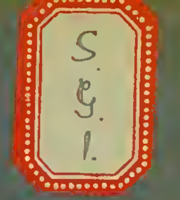
A. Gilbert & P. Carnot

Les Fonctions hépatiques

C. NAUD, Éditeur






S. G. 1.

Lauder Brunton

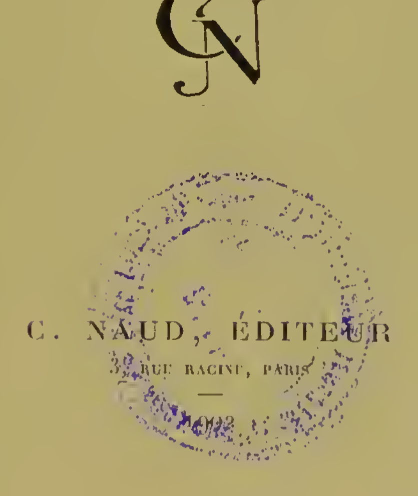
LES FONCTIONS HÉPATIQUES



Les Fonctions hépatiques

PAR MM.

A. GILBERT et **P. CARNOT**
Professeur à la Faculté — Docteur ès sciences
Membres de la Société de Biologie.



C. NAUD, ÉDITEUR
3, RUE RACINE, PARIS
—
1902

PREMIÈRE PARTIE

LES FONCTIONS DU FOIE EN GÉNÉRAL

CHAPITRE PREMIER

ÉVOLUTION PHYLOGÉNIQUE ET ONTOGÉNIQUE DU FOIE

(Anatomie comparée et embryogénie)

Aperçu général. — Une des lois les plus remarquables de la biologie peut être ainsi formulée : les étapes du développement embryonnaire (ontogénie) reproduisent et condensent les étapes du développement de l'espèce (phylogénie). Un rapide coup d'œil jeté sur l'anatomie comparée et l'embryogénie du foie, nous indiquera que, conformément à cette loi, il y a, pour l'organe hépatique, parallélisme évident entre l'évolution phylogénique et l'évolution ontogénique.

L'évolution phylogénique montre que l'organe hépatique existe à presque tous les degrés de la

série animale. Il se développe toujours aux dépens de l'intestin moyen : mais il tend à en devenir de plus en plus indépendant.

Primitivement, c'est une zone à peine différenciée du mésentéron, reconnaissable à sa couleur verte. Il est ensuite représenté par un cæcum digestif, plus ou moins ramifié.

Puis il se complique, à mesure qu'il s'éloigne de l'intestin, et représente, alors, une véritable



Fig. 1. — *Principales étapes de l'évolution phylogénique du foie.*
Primitivement, zone verte de l'intestin moyen, puis cæcum digestif, la glande hépato-pancréatique, à sécrétion digestive, se différencie et s'éloigne de l'intestin. Enfin, dédoublement du foie et du pancréas et développement progressif de la sécrétion sanguine du foie, de la sécrétion digestive du pancréas.

glande tubulée, dont les cellules, bordant les acini, sont riches en pigments, en matériaux de réserves et en granulations zymogènes. C'est l'*hépato-pancréas,* dont la sécrétion est douée d'un véritable pouvoir digestif.

Puis, l'organe hépatique devient de moins en moins digestif, et de plus en plus sanguin. Ses fonctions sécrétoires, externe et interne, sont tellement multiples qu'un dédoublement s'impose : la majeure partie du rôle digestif du foie passe au pancréas, primitivement fusionné avec

le foie, et qui s'individualise alors aux dépens des mêmes ébauches diverticulaires du mésentéron. Cet organe accaparant la majeure partie des fonctions digestives, le foie, ainsi allégé, développe, de plus en plus, ses fonctions de sécrétion interne. Parallèlement, les éléments cellulaires se polarisent de moins en moins autour des canalicules biliaires, de plus en plus autour des vaisseaux sanguins excréteurs : au foie tubulé se substitue le foie lobulé, et enfin, au lobule biliaire se substitue le lobule sanguin.

A la base de la plupart des séries animales divergentes, on retrouve en partie cette filiation phylogénique du foie (fig. 1) :

La *zone verte de l'intestin moyen*, qui représente la première ébauche du foie, se rencontre chez certains Vers, chez les Bryozoaires et les Rotifères. Le *cœcum digestif*, qui en indique l'étape ultérieure, s'observe chez certains Trématodes (Planaires), chez certains Crustacés (Apus) et à la base de la série des Vertébrés, chez l'Amphioxus. Puis on trouve successivement l'*hépato-pancréas* des Mollusques et des Poissons, le *foie biliaire* des Batraciens, des Reptiles et du Phoque, enfin le *foie sanguin* des mammifères atteignant son apogée chez le Porc et chez l'Homme.

L'organe hépatique subit donc, au cours de l'évolution phylogénique, des variations anatomiques et fonctionnelles telles que, primitivement glande digestive, puis glande à la fois digestive et sanguine, il devient, d'une façon

prédominante, chez les animaux supérieurs, à la suite de l'individualisation du pancréas, une glande vasculaire sanguine à sécrétion interne.

L'évolution ontogénique copie et condense, ici comme partout, l'évolution phylogénique : on voit, chez les animaux supérieurs, le foie naissant par un bourgeon de l'intestin moyen, se ramifiant en glande tubulée, puis lobulée : il est enfin remanié par les vaisseaux, et définitivement orienté autour d'eux, représentant, alors, le type d'une glande vasculaire sanguine ; l'orientation anatomique primitive autour des canaux excréteurs s'efface progressivement et, finalement, ne peut plus être retrouvée que grâce à certains subterfuges ; en dernier lieu *le lobule biliaire a, surtout chez l'homme, la signification d'un vestige ancestral.*

Telle nous paraît être la loi générale de l'évolution du foie : d'après nous, elle doit être substituée à la conception anatomique trop exclusive du foie biliaire ou du foie sanguin. Quelques détails sur les différentes phases de cette évolution du foie en préciseront les termes.

*
* *

Évolution phylogénique. — Chez les animaux les plus inférieurs, l'absence de tube digestif entraîne l'absence de foie : ses fonctions sont,

alors, diffuses dans tout l'organisme, et réparties au sein d'un protoplasme cellulaire indifférent. C'est ainsi que les cellules non différenciées des Protozoaires, des Spongiaires, contiennent, d'une façon diffuse, des granulations glycogéniques, graisseuses, pigmentaires que nous verrons se localiser, ultérieurement, d'une façon prédominante, au niveau du foie.

L'apparition de l'intestin est presque immédiatement suivie d'une différenciation de sa zone moyenne, première ébauche du foie.

Chez les Vers, quelques espèces présentent ce dispositif primordial. Certaines cellules de l'intestin moyen paraissent plus grosses : elles sont granuleuses et souvent colorées, possédant déjà une fonction pigmentaire d'élimination et probablement une fonction diastasique : tel est le cas chez certains *Bryozoaires* et certains *Rotifères*.

Bientôt se constituent des appendices latéraux : chez les *Plathodes*, on trouve des ramifications plus ou moins importantes du canal intestinal (Planaires et beaucoup de Trématodes), cæcums digestifs, dans lesquelles se localisent les cellules granuleuses et pigmentaires.

Chez l'Aphrodite, on peut assister à un pas de plus : les appendices latéraux de l'intestin moyen se développent, à leurs extrémités, en glandes indépendantes, par rétrécissement et allongement graduel de certains appendices intestinaux simples.

On voit donc déjà apparaître une tendance à l'individualisation glandulaire.

Dans une autre série évolutive parallèle, chez les Arthropodes, le foie est représenté, tout d'abord, par des cæcums intestinaux, chez les *Crustacés* inférieurs. Quelques Copépodes, certains Branchiopodes ont une paire unique de courts cœcums



Fig. 2. — *Foie de Crustacé* (*Asellus aquaticus*) d'après Sars.

Il s'agit d'un hépato-pancréas représenté par deux paires de longues glandes qui s'ouvrent dans l'intestin moyen.



Fig. 3. – *Foie de Crustacé* (*Astacus fluviatilis*).

Le foie est représenté par deux masses (teintes en noir sur la figure), multifides, symétriques par rapport à l'intestin teinté en gris.

(Daphné) ou des ramifications multiples (Argulus, Helessa) ou même une différenciation glandulaire de leur extrémité (Apus). Chez beaucoup de Schizopodes et chez tous les Décapodes, l'organe est représenté (fig. 3) par deux masses glan-

dulaires divisées en groupes, en forme de touffes. Chez le Crangon, le Palœmon, on voit des lobules réunis en grappes, colorés en vert jaune, brun, contenant une grande quantité de graisse.

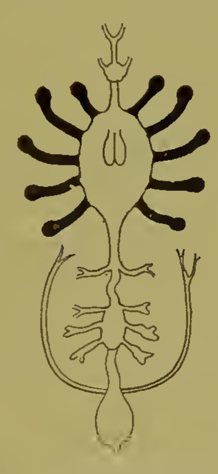


FIG. 4. — *Foie d'Arachnoïde* (*Mygale*) d'après Dugès.
Le foie est représenté par une série de cœcums digestifs, les uns supérieurs terminés par des renflements glandulaires (cœcums gastriques), les autres inférieurs (cœcums hépatiques) aboutissant à une grosse masse (ancien corps adipeux.)



FIG. 5. — *Foie d'Arachnoïde* (*Scorpion*).
Le foie est représenté par une double masse allongée, communiquant avec l'intestin moyen par une série de canaux excréteurs en échelons.

La sécrétion de ces glandes volumineuses et multilobées a été particulièrement étudiée chez les Malacostracés : elle digère la fibrine,

saccharifie l'amidon, dédouble les graisses neutres : elle est donc à rapprocher de la sécrétion pancréatique ; la sécrétion interne est déjà représentée par l'accumulation des matériaux nutritifs, au moins périodiquement : c'est ainsi que chez l'Écrevisse, Cl. Bernard a montré que la fonction glycogénique s'exerce, mais n'apparaît qu'au moment de la mue (20 à 25 jours avant). Dastre a, récemment, montré que, chez les crustacés, le foie était, seul, capable d'accumuler des réserves de graisse : 6 grammes de foie desséché contiennent $2^{gr},98$ de graisse chez le Crabe, $3^{gr},04$ chez la Langouste ; les autres tissus n'en contiennent pas. Déjà, l'organe est donc assez différencié et comparable au foie et au pancréas réunis des Vertébrés.

Par contre, d'autres séries évolutives d'Arthropodes présentent un développement beaucoup moins avancé : chez les *Insectes*, les *Myriapodes*, les tubes excréteurs de Malpighi représentent, à la fois, et seulement en partie, les organes hépatiques et rénaux : les cellules intestinales contiennent une certaine quantité de sucre ; le foie est donc fort mal individualisé.

Chez les *Arachnides* (fig. 4 et 5), on retrouve la série croissante des complications que nous avons déjà vues, depuis les simples canaux intestinaux des espèces inférieures, jusqu'à la multitude d'utricules en grappe des Araignées, contenant des cristaux et des gouttelettes colorées, et sécrétant, d'autre part, un liquide à propriétés digestives, peptonisant l'albumine, produisant de la leucine,

de la tyrosine, saccharifiant l'amidon, émulsionnant les graisses, etc.

Chez les Scorpions, le foie sert de réserve au glycose et joue un rôle dépurateur vis-à-vis des matières colorantes introduites dans le sang.

Le foie des Mollusques présente la même évolution, mais aboutit un peu plus avant : chez les *Brachiopodes*, il a la forme de tubes ramifiés, débouchant par de nombreux orifices (Crania) ou par plusieurs conduits réunis (Lingula).

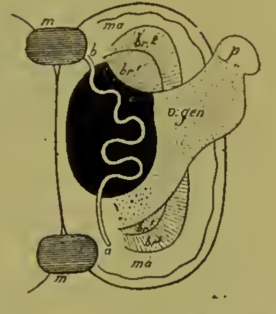


Fig. 6. — *Foie de Mollusque Lamellibranche* (*Mytilus edulis*).

L'organe hépatique est teinté en noir : il est traversé par l'intestin : *b*, bouche ; *a*, anus ; *p*, pied contenant les organes génitaux *o gen* ; br_1, br_2, branchies ; *ma*, manteau ; *m*, muscles de la coquille.

Le foie des *Lamellibranches* (fig. 6) est une masse brunâtre, entourant l'estomac et une grande partie de l'intestin : il est formé de nombreux acini réunis en lobes plus grands, et débouchant sur différents points de l'intestin. Ceux-ci sont constitués (fig. 7) par de grosses cellules, les unes réfringentes, remplies de corpuscules calcaires, les autres contenant des gouttelettes de graisse et des granulations pigmentaires colorées (entérochlorophylle de Mac Munn). La sécrétion a des propriétés digestives, démontrées par Fredericq.

Chez les *Gastéropodes*, la disposition la plus

simple est représentée, chez Doris, par de simples expansions digestives; chez les Eolidiens, le foie se présente sous forme d'appendices cæcaux qui pénètrent dans les cirrhes dorsaux, et sont, suivant les espèces, puis ou moins isolés de l'intestin. Leurs cellules correspondent à celles du foie.

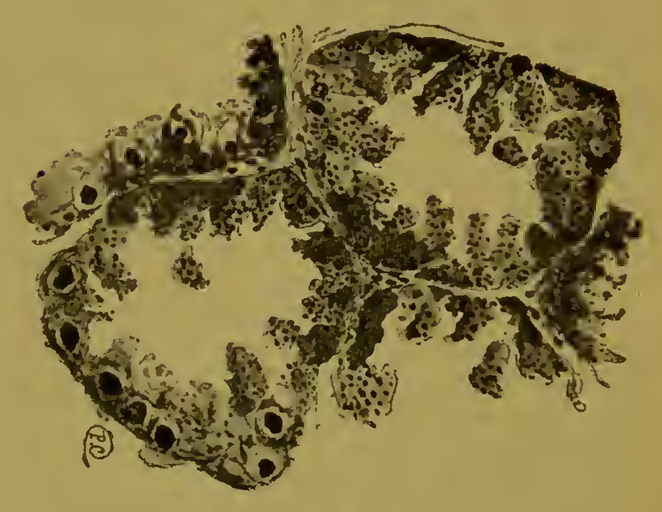


Fig. 7. — *Hépato-Pancréas de Mollusque lamellibranche (Pecten æquivalvis).*

Cette glande tubulée présente une large lumière centrale bordée de différentes cellules : (cellules à ferment, à granules zymogènes bien colorés par la safranine, cellules calcaires, cellules pigmentaires).

Chez les autres Gastéropodes, le foie comprend une masse ou deux (Chiton) divisée en plusieurs grands lobes, entourant l'intestin moyen et y déversant sa sécrétion au niveau d'une bosselure en cæcum. Il est brunâtre, parfois très foncé

jusqu'au noir, ou très clair jusqu'au gris, suivant les saisons et le degré d'activité glandulaire.

Chaque follicule possède son canalicule. Il est tapissé de trois sortes de cellules (Barfurth), que l'on observe facilement sur des coupes ou par dissociation : 1° Les cellules-ferment, petites, se reconnaissent immédiatement à leur contenu brun rouge, renfermant des boules rondes et des concrétions irrégulières, qui sortent du protoplasme et tombent dans le liquide de sécrétion. 2° Les cellules hépatiques, plus grandes, à contenu insoluble coloré en jaune, représentent, pour Barfurth, des produits d'excrétion, sans rôle digestif : elles éliminent les matières colorantes injectées dans le cœlome (Cuénot) 3° Enfin des cellules calcaires contiennent des corpuscules, réfringents de phosphate de chaux qui s'y accumulent en été, comme réserve pour la réparation de la coquille.



Fig. 8. — *Foie de Mollusque Gasteropode (Littorina).*

L'organe hépatique (hépato-pancréas) est représenté par une grosse masse, de couleur brun verdâtre, occupant la majeure partie du tortillon ; il entoure une partie du tube digestif dans lequel il débouche ;

ph, pharynx ; *est*, cœcum stomacal ; *i*, intestin ; *an*, anus; *or*, glandes génitales ; *br*, branchie ; *c*, cœur, *n*.

D'après Cl. Bernard, le foie des Limaces donne naissance à deux sécrétions distinctes et successives : à jeun, le tube digestif contient un liquide brun sans sucre : pendant la digestion, il



Fig. 9. — *Hépato-Pancréas de Mollusque Gastéropode (Helix).* Le foie est une glande tubulée, dont les cellules, disposées autour d'un large canal évacuateur, contiennent des granulations pigmentaires, des granulations zymogènes, etc.

se fait une sécrétion hépatique sucrée, qui distend le foie et l'estomac (1).

---

(1) Biedermann et Moritz ont vu, récemment, que le suc brun, trouvé dans l'intestin de l'escargot, dissout les parois cellulosiques des cellules de maïs, de blé, de riz, de café, de noyaux de dattes ; les extraits de foie sont inactifs : l'enzyme se produirait donc seulement au moment de la sécrétion.

Chez les *Céphalopodes*, on assiste à une ébauche de dédoublement de l'hépato-pancréas, la grosse glande désignée sous le nom de foie, divisée en deux lobes latéraux, débouche par un canal excréteur dans l'intestin moyen (fig. 10). Les cellules y sont semblables à celles des Gastéropodes : aux cellules-ferment sont mêlées, dans la sécrétion, des cellules à grandes gouttelettes de graisse. Mais à côté du foie, on peut décrire un pancréas, constitué par des appendices brunâtres, tapissés de grandes cellules glanduleuses à corpuscules réfringents. Bourquelot y a constaté, comme dans le foie, la présence de diastase animale, saccharifiant l'amidon. L'homologie est, du reste, loin d'être complète.

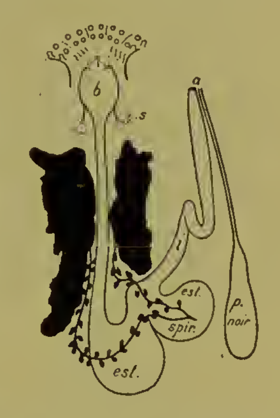


Fig. 10. — *Foie de Mollusque Céphalopode (Sepia).*

b, bouche ; *gs*, glandes salivaires ; *est*, estomac; *est spir*, estomac spirale ; *i*, intestin ; *a*, anus ; *p noir*, poche du noir.

On voit donc, dans les différentes séries évolutives des Invertébrés, tous les intermédiaires entre une différenciation zonaire de l'intestin moyen, la production de cæcums de plus en plus différenciés et celle d'une glande hépato-pancréatique distincte, capable surtout de digestion, mais aussi capable d'accumulation et d'excrétion, principalement pigmentaire.

Dans la série des VERTÉBRÉS, l'évolution du

foie est dominée par deux grands faits : le développement prédominant de la sécrétion interne et l'individualisation du pancréas : le foie, primitivement intestinal (Amphioxus), présente très rapidement une structure complexe, mais encore centrée par rapport aux canaux excréteurs intestinaux (foie tubulé des Batraciens et des Poissons) ; puis, remanié par les vaisseaux, il prend une forme lobulaire, centrée par rapport aux voies d'excrétion sanguine, corespondant à la prédominance de la sécrétion interne (Mammifères).



Fig. 11. — *Foie d'Amphioxus.*
Il est représenté par un large cœcum digestif, teinté en noir sur la figure.

En même temps l'hépato-pancréas se dédouble. Le pancréas s'individualise progressivement, gardant les fonctions digestives en presque totalité : le foie, déchargé d'une grande partie de son rôle intestinal, se développe alors comme une glande vasculaire sanguine.

A la base de la série des Vertébrés, chez l'*Amphioxus* (fig. 11), le foie n'est encore représenté que par une zone intestinale différenciée, à glandules éparses et par un grand cæcum à parois colorées en vert : ces deux parties paraissent excréter de la bile.

Très rapidement, le foie se complique : chez les *Ammocœtes branchialis*, on voit, dans les ébauches respectives du foie et du pancréas, une telle intrication que le pancréas définitif provient d'une ébauche ventrale développée comme foie, et que, du pancréas dorsal primitif ne subsiste



Fig. 12. — *Foie de l'Ammocœtes Branchialis* (d'après Renaut).

que le canal excréteur qui sert, ensuite, uniquement au foie (Kupffer).

Le foie tubulé de l'Ammocœte (fig. 12) diffère, du reste, à peine, par sa structure, du pancréas des vertébrés inférieurs, et surtout de celui des oiseaux ; il est constitué par une série de tubes, dans lesquels les cellules hépatiques bordent une lumière

centrale canaliculaire. Ces tubes sont disposés en couronne autour des veines sus-hépatiques : dans les fines ramifications, les canaux biliaires, très petits, apparaissent donc comme bordés par 5 ou 6 cellules hépatiques, constituant les cylindres de Remak, et extérieurement escortées de capillaires sanguins.

Une étape de plus est franchie par le foie tubulé, pseudo-lobaire, des *Batraciens* et des *Poissons* : les cylindres de Remak s'anastomosent, entre eux, dans tous les sens. Déjà, la disposition des tubes sécréteurs devient nettement dépendante, non plus uniquement de la branche de végétation glandulaire dont chacun d'eux est initialement issu, mais tout autant, et même davantage, du bourgeon veineux sus-hépatique qui forme le centre de chaque îlot. Ce bourgeon groupe radiairement, autour de lui, jusqu'à une certaine distance, les éléments constitutifs de l'îlot, tubules sécréteurs et capillaires portes (Renaut). Le foie de certains poissons (cyprin, carpe, perche) sécrète un liquide, digestif vis-à-vis des albuminoïdes, des féculents et des graisses (Luchau, Krukenberg).

Chez certains animaux, tels les Serpents, la disposition axiale autour d'un canalicule est encore très remarquable.

On retrouve encore, d'une façon aberrante, chez certains Vertébrés supérieurs, chez le Phoque par exemple, des lobules biliaires typiques, bien connus depuis les travaux de Brissaud, de Sabourin. Mais ce n'est là qu'une exception.

De plus en plus, le foie des *Mammifères* est remanié par les vaisseaux sanguins ; à mesure que la fonction vasculo-sanguine est plus développée, la disposition anatomique qui lui correspond est plus évidente : le foie devient ainsi l'organe lobulé que nous étudierons, plus en détail, chez l'Homme et les animaux supérieurs de laboratoire. Il est développé, à son maximum, chez le Porc où le lobule est encadré d'une zone conjonctive, qui en schématise, pour ainsi dire, les limites.

*
* *

L'évolution ontogénique du foie, chez l'homme et les vertébrés supérieurs, reproduit et



Fig. 13. — *Ébauche hépatique simple (embryon de Bombinator)*, d'après Götte.
f, cœcum hépatique, né de l'intestin *i* ; *b*, bouche ; *an*, anus.

condense les différentes étapes parcourues par l'évolution phylogénique.

Au 3[e] jour (Poulet), à la 2[e] semaine (Homme), le foie naît sur la face ventrale du tube digestif encore très court, immédiatement en avant de l'insertion, sur ce dernier, de la vésicule

ombilicale, qui communique avec l'intestin par un large orifice.

A ce niveau, l'entoderme est entouré par une masse mésodermique épaisse (renflement hépatique de Kölliker), dans laquelle vont se développer les tubes hépatiques épithéliaux, et qui donnera les ligaments, la capsule de Glisson, et le tissu conjonctif péri-portal.

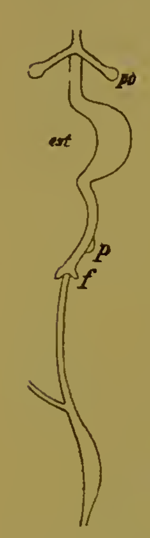


FIG. 14. — *Tubes hépatiques primitifs f*, chez un embryon humain de 4mm,25 (embryon BC de His) : *p*, ébauche pancréatique ; *po*, poumons.

La première ébauche épithéliale du foie est un tube creux aveugle, qui pousse sur la paroi ventrale du tube digestif et s'enfonce dans le renflement mésodermique. Bientôt un 2e tube, pareil au premier, naît à quelque distance au-dessous ; entre les deux, passe la veine omphalo-mésentérique. Ces deux tubes donnent, à leur extrémité aveugle, des cordons épithéliaux pleins, qui se ramifient et s'anastomosent entre eux : la veine omphalo-mésentérique se trouve ainsi englobée dans le foie.

Le foie est alors constitué par un réseau de cordons épithéliaux (*foie réticulaire*) avec, dans leurs mailles, les capillaires veineux, bourgeonnés par la veine omphalo-mésentérique.

Sur une coupe du foie d'un très jeune embryon (Mouton de 8 à 12 millimètres), le parenchyme

consiste en une éponge de travées hépatiques anastomosées, avec, entre elles, quelques gros capillaires d'attente. On ne peut distinguer les voies afférentes et efférentes du sang.

Les travées hépatiques sont des cordons cylindriques noueux comprenant plusieurs cellules et rappelant les tubes sécréteurs pauci-cellulaires de l'Ammocète (Renaut).

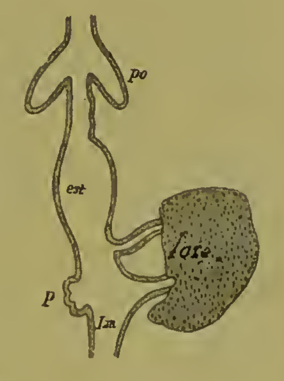


Fig. 15. — *Foie embryonnaire (embryon de poulet de 4 jours)*, d'après Götte.

Double ébauche du foie aux dépens de la partie ventrale du duodénum (*im*), immédiatement en arrière de l'estomac (*est*), en face de l'ébauche pancréatique *p*; *po*, poumons.

Chez le Poulet, il existe à ce moment, dans l'axe de la travée, une lumière glandulaire ; on ne la voit pas chez le Mouton, pas plus du reste qu'on ne la voit dans les glandes tubuleuses de l'intestin.

Quand on a affaire à un foie qui doit rester tubulé, il y a peu de modifications : les cordons de cellules hépatiques continuent à s'anastomoser, et achèvent de se développer en tubules : des capillaires définitifs se développent encore entre eux : les vaisseaux afférents et efférents se distinguent par le développement, autour d'eux, de tissu conjonctif, qui reste longtemps peu différencié. On aboutit, en somme, au foie des Amammaliens que nous avons décrit,

avec ses culs-de-sac tubulaires anastomotiques, séparés par des capillaires intertubulaires, ordonnés (comme ceux des autres glandes) par rapport aux tubes sécréteurs.

Chez les Mammifères, on voit apparaître, à ce stade (embryon de Mouton de 55 millimètres), des cellules répondant à des germes vasculaires (C. vasoformatrices de van der Stricht et de Renaut) : elles pénètrent dans les travées hépatiques elles-mêmes, directement entre les cellules épithéliales, se divisent rapidement et constituent l'îlot vasculaire : certaines cellules-filles forment des globules rouges nucléés ; d'autres constituent les germes vasculaires avec leur paroi granuleuse parsemée de noyau, contenant à leur intérieur des globules rouges définitifs : ces cellules vaso-sanguines, appliquées directement contre les cellules hépatiques, constituent les capillaires radiés. Plus ou moins rapidement, ils se mettent en communication entre eux et avec les vaisseaux préexistants. Enfin à ce moment, des cellules géantes et des cellules à noyau bourgeonnant apparaissent ; elles auraient, pour van der Stricht et Renaut, un rôle de remaniement des travées hépatiques, par phagocytose de certaines cellules hépatiques. On ne retrouve pas ces cellules dans les foies restant tubulés. Lentement, par ce double mécanisme (cellules vaso-formatrices et phagocytes), le parenchyme lobulaire est ramené à des îlots plus ou moins complètement individualisés, autour des bourgeons terminaux collecteurs des branches veineuses sus-hépatiques. « Les centres de ra

diation lobulaire deviennent d'autant plus nombreux, les îlots ont une aire d'autant plus réduite et d'autant mieux circonscrite par les bandes porto-biliaires que l'embryon de mammifère devient plus âgé. La disposition lobulaire est, d'ailleurs, incessamment remaniée, tout comme le sont les systèmes de Havers d'un os en voie de croissance » (Renaut).

A la naissance, chez l'Homme, on trouve constamment des aires de parenchyme hépatique primitif, ayant échappé à l'attraction ordonnatrice des bourgeons veineux sus-hépatiques, consistant en tubes de Remak anastomosés ; trois ou quatre cellules limitent une lumière glandulaire ; ces tubes sont semblables aux tubes sécréteurs des Amammaliens. Ces parties de glande primitive, ayant échappé à tout remaniement, sont destinées à disparaître complètement, un peu plus tard.

Dans des expériences ayant trait à la greffe de fragments hépatiques sur le péritoine, P. Carnot a retrouvé des néo-formations rappelant, de tout point, ces bourgeons embryonnaires, non remaniés par les vaisseaux.

En résumé, nous voyons le foie des Mammifères se développer d'abord comme un cæcum intestinal (rappelant le foie de l'Amphioxus et de nombreux invertébrés), puis se ramifier, constituer des bourgeons ramifiés à axe canaliculaire (rappelant le foie tubulé des Amammaliens), puis enfin subir un important rema-

niement vasculaire, qui l'oriente autour d'un axe sanguin, la veine efférente sus-hépatique : cette dernière étape étant nécessitée par l'importance prédominante, chez les Mammifères, de la sécrétion interne.

L'évolution ontogénique, comme l'évolution phylogénique, nous montre donc trois grandes étapes de développement anatomique répondant à trois modes prédominants de fonctionnement physiologique ; *le foie est d'abord intestinal, puis biliaire et enfin sanguin.*

CHAPITRE II

LA STRUCTURE DU FOIE

Chez l'homme adulte et chez la plupart des animaux supérieurs, le foie constitue la glande la plus importante et la plus volumineuse de l'économie : car une foule de fonctions y sont localisées.

Son *poids*, qui représentait, chez un embryon de 1 mois, la moitié du poids total du corps, le tiers chez un embryon de 3 mois, le 1/20 chez un fœtus à terme, constitue encore, chez l'adulte, le 1/33 du poids total. A ce moment, il pèse, vide de sang, environ 1 500 grammes. Avec le sang qu'il contient, il peut dépasser 2 kilogrammes. Cette accumulation énorme de sang appelle déjà l'attention sur le rôle du foie comme glande vasculaire à sécrétion interne.

Sa *couleur* éveille la même idée : le foie paraît, en effet, rouge brun, grâce au sang qu'il contient, rappelant beaucoup plutôt une glande close, comme la rate, qu'une glande canaliculaire, comme le pancréas ou les glandes salivaires.

Après lavage, la teinte du tissu hépatique, complètement dépourvu de sang, est une couleur fauve, assez claire, attribuable à différents pigments : les uns sont diffus, les autres granulés, présentant alors les réactions micro-chimiques du fer faiblement lié (Maccallum).

Dastre distingue, dans le foie, deux sortes de pigments :

L'un est un pigment ferrugineux, soluble dans l'eau, à spectre continu, contenant, à peu près, tout le fer du foie, soit sous forme combinée, sans réactions micro-chimiques (nucléo-albumines ferrugineuses de Bunge), soit sous forme libre, se colorant alors par les réactifs du fer (sulfhydrate d'ammoniaque et ferrocyanure acidifié) : il existe, du reste, entre ces deux extrêmes, tous les intermédiaires (*ferratine* de Marfori et Schmiedeberg, *ferrine* de Dastre et Floresco), présentant plus ou moins nettement les réactions du fer.

L'autre pigment, soluble dans le chloroforme, insoluble dans l'eau, dépourvu de fer, le *cholé-chrome* de Dastre, semble intermédiaire entre les pigments biliaires et les lipochromes.

La *consistance* du foie est molle et pourtant élastique : il se modèle facilement sur la place qui lui est dévolue, se déforme par les pressions, le corset, et peut grossir très rapidement, sous l'influence de troubles circulatoires notamment.

Sa *forme générale* est pourtant assez fixe ; on l'a comparée à un ovoïde à grand axe transversal, à grosse extrémité droite, dont on aurait

tranché, par une section oblique, la partie inférieure gauche.

Sa face supérieure, convexe, est accolée au diaphragme et maintenue par divers ligaments ; sa face inférieure, plane, présente le dessin d'un H, qui découpe superficiellement quatre lobes, et qui loge le hile hépatique dans sa barre transversale. Par là s'introduisent, entre deux feuillets épiploïques, l'artère hépatique, la veine porte, et les nerfs. Par là sortent les canaux biliaires et les lymphatiques.

Enfin, au niveau du bord postérieur, épais, véritable face, le foie est amarré solidement par le ligament coronaire et surtout par les veines sus-hépatiques, qui se réunissent à la veine cave inférieure.

Moyens d'attache. — Le foie, organe vasculaire sanguin, est donc suspendu par le paquet des veines sus-hépatiques au tronc de la veine cave, comme toute glande est suspendue par son pédicule excréteur, comme la rate est suspendue par ses vaisseaux, le pancréas par son canal. Faure a montré que, si l'on coupe tous les ligaments qui servent de moyens accessoires de suspension, le foie reste encore en place, uniquement maintenu par le faisceau des veines excrétrices.

Enveloppe. — La masse hépatique est délimitée par le péritoine qui l'entoure presque complètement, et qui, par l'accolement de ses feuillets, constitue les ligaments suspenseur, coronaire, triangulaire, etc. ; seules, deux parties en sont dépourvues, pour donner passage aux deux voies

de sécrétion : l'une, au bord postérieur, entre les feuillets du ligament coronaire, pour la sortie des veines sus-hépatiques (sécrétion interne) ; l'autre, au niveau du hile, pour l'entrée du pédicule vasculaire porto-artériel, et pour la sortie des canalicules biliaires (sécrétion externe) ; à ce niveau, le péritoine se réfléchit sur ces vaisseaux en constituant le petit épiplon gastro-hépatique qui prolonge, entre ses feuillets, le hile du foie.

La capsule de Glisson fixe le foie dans sa forme et en constitue la limite ; elle double le péritoine. Mais au niveau du hile, tandis que le péritoine se réfléchit en dehors, elle accompagne les vaisseaux portes en dedans du foie, leur permettant ainsi un certain jeu : aussi les vaisseaux portes s'aplatissent-ils lorsqu'ils sont vides, tandis que les veines sus-hépatiques, directement adhérentes au parenchyme hépatique, restent béantes et perméables et ne s'aplatissent pas sous l'influence du vide inspiratoire : disposition importante pour transmettre aux vaisseaux hépatiques la diminution de pression due à l'expansion thoracique, qui est une des causes de la progression du sang à sa sortie du foie.

Le foie est constitué par une agglomération de cellules semblables, groupées et, pour ainsi dire, polarisées autour de deux systèmes d'excrétion, l'un sanguin et l'autre biliaire. Aussi, pour comprendre la structure générale du foie, devons-nous décrire tout d'abord cette double charpente vasculo-canaliculaire.

*
* *

A. *La charpente vasculo-canaliculaire.*

Le foie est en communication avec l'organisme par ses vaisseaux et ses canaux excréteurs : les uns lui apportant les matériaux à élaborer,



Fig. 16 et 17. — *Schème du foie et de ses connexions vasculo-canaliculaires* représentant :

1° Les trois voies d'apport venant du tube digestif (estomac et intestin), du pancréas *p* et de la rate *r*; 2° les deux voies de sécrétion, l'une, interne ou sanguine (veines sus-hépatiques, fig. 16), l'autre, externe (voies biliaires, fig. 17).

les autres emportant les matériaux élaborés, et les produits de la sécrétion soit interne, soit externe du foie. Ces voies de communication consistent en *trois voies d'apport* et *deux voies d'excrétion :*

Voies d'apport. — Les *trois voies d'apport* sont représentées par les diverses branches de la veine porte, provenant de trois organes capitaux, l'intestin, le pancréas et la rate. Ces branches, réunies finalement en un tronc porte unique au moment où elles abordent le foie, se redivisent en deux au niveau du hile, puis se dichotomisent successivement ; elles pénètrent plus intimement le foie au niveau des espaces portes ou de Kiernan, et là se résolvent en un système de capillaires radiés qui se dirigent, respectivement, vers plusieurs centres représentés par les ramuscules des veines sus-hépatiques. Chaque veinule porte fournit donc des capillaires à plusieurs veines sus-hépatiques, et inversement, chaque veinule sus-hépatique reçoit, de plusieurs rameaux portes, des capillaires qui convergent vers elle comme les rayons d'une roue.

Si l'on se rappelle que les veines portes sont déjà constituées par la réunion des veinules et des capillaires de l'intestin, du pancréas et de la rate, on voit que deux réseaux capillaires sont ainsi interposés sur le tronc porte. Cette disposition est unique chez l'homme ; mais certains animaux présentent la même disposition au niveau de l'autre glande principale et ont un système porte au niveau du rein. Il en résulte différentes conséquences, très remarquables au point de vue des échanges : en effet les produits, introduits dans la circulation au niveau du premier réseau capillaire, sont mis en contact, au niveau du 2° réseau, avec les cellules glandulaires chargées

de les élaborer, de les retenir ou de les éliminer; la pression sanguine est très faible au niveau du 2° réseau, puisqu'elle est presque annihilée au niveau du premier, et les échanges sont facilités par là même.

L'*accouplement vasculaire du foie avec l'intestin, le pancréas et la rate* répond à un accouplement fonctionnel dont nous verrons ultérieurement toute l'importance (p. 51 et sq.).

La vascularisation portale du foie par un sang veineux déjà usé nécessite une autre vascularisation superposée à la première : il y a donc, à côté de la voie porte, une voie directe apportant du sang neuf, l'*artère hépatique,* qui se ramifie suivant les divisions de la veine porte jusque dans les espaces de Kiernan. Son sang, une fois désoxygéné, n'ayant plus aucun droit à une canalisation distincte, se fusionne avec le sang porte dans les capillaires porto-sus-hépatiques.

Voies d'excrétion. — A côté des trois voies d'apport, établissant trois accouplements fonctionnels de glandes, le foie présente *deux voies d'évacuation* (1) : l'une, très importante, la voie

---

(1) Les *lymphatiques* du foie représentent encore une voie d'excrétion que nous ne pouvons que mentionner, étant donnée l'obscurité qui règne sur la physiologie de ces vaisseaux. Notons que, d'après Heidenhain, après ligature de l'aorte thoracique, toute la lymphe du canal thoracique est d'origine hépatique : elle est assez abondante et très chargée d'albuminoïdes.

de la sécrétion interne, la *veine sus-hépatique* ; l'autre, moins importante, beaucoup déchue, chez les animaux supérieurs, de son importance primordiale, la voie de la sécrétion externe ou intestinale, la *voie biliaire*.

α. La *voie de la sécrétion interne* est constituée par la réunion de toutes les veines sus-hépatiques lobulaires, qui, nous l'avons vu, forment un axe recevant normalement les capillaires radiés du lobule.

Ces veinules, béantes à la coupe, adhérentes au tissu du foie, convergent les unes dans les autres et constituent finalement deux groupes, l'un supérieur, l'autre inférieur, s'ouvrant obliquement dans la veine cave inférieure, au niveau du bord postérieur du foie. Le sang sus-hépatique atteint ensuite immédiatement le cœur, le poumon et la circulation générale.

β. L'autre voie d'excrétion, celle de la *sécrétion externe*, est représentée par l'arbre biliaire ; chaque cellule hépatique constitue, par une de ses faces, la paroi d'un canalicule biliaire. Les canalicules se rassemblent, cotoient la veine porte, au milieu de l'îlot conjonctif, qui représente l'espace de Kiernan. Puis les canaux convergent de plus en plus et sortent du foie au niveau du hile par deux branches, l'une droite, l'autre gauche, bientôt réunies en un seul tronc. Ce tronc, canal hépatique, puis canal cholédoque, débouche dans le duodénum au niveau de l'ampoule de Vater. Ce canal est remarquable, chez l'homme, par le branchement d'un canal

accessoire, le canal cystique, aboutissant à un réservoir d'accumulation, la vésicule biliaire.

Ces canaux sont tapissés d'un épithélium cylindrique ou cubique, terminé le plus souvent vers la lumière par un plateau strié ; des cellules muqueuses caliciformes y sont interposées ; enfin la vésicule, surtout au niveau du col, et les grosses voies biliaires présentent un certain nombre de glandes à mucus. Des fibres musculaires lisses accompagnent les voies biliaires, renforcées en certains points, constituant, surtout à l'extrémité duodénale, des sphincters (sphincters d'Oddi), dont nous verrons le rôle et l'importance pour l'aiguillage du liquide excrété, soit dans l'intestin, soit dans la vésicule.

Telle est la voie de la sécrétion externe.

*
* *

B. *Les lobules sanguins et biliaires.*

Les voies d'apport et d'excrétion, que nous venons d'indiquer, constituent l'ossature même du foie, sur laquelle s'appuient les cellules hépatiques et qui rend compte de leurs groupements. Elles représentent, surtout au niveau du groupement glissonien porto-biliaire, des axes de résistance, qui étayent le tissu hépatique, par lui-même très mou et très malléable.

Ces lignes de force sont particulièrement mises en évidence au cours de certains états pathologi-

ques, aboutissant à différentes déformations mécaniques : il en est ainsi lors de la compression et de l'étirement du tissu hépatique par des tumeurs voisines, et surtout dans le foie cardiaque : sa compression par les vaisseaux dilatés et la dégénération consécutive des cellules hépatiques s'exercent alors, au minimum, au niveau des axes de résistance porto-biliaires qui protègent le parenchyme hépatique voisin : ainsi s'explique (A. Gilbert et E. Weil) le groupement des parties saines autour de l'espace de Kiernan, qui réalise ce que l'on a appelé le lobule interverti, et que l'on retrouve pour cette raison, non seulement dans le foie cardiaque, mais aussi dans beaucoup d'autres états pathologiques.

La répartition des cellules hépatiques est principalement déterminée par ces axes de résistance, qui sont en même temps les axes d'apport sanguin et d'évacuation biliaire et qui sont, à proprement parler, les modeleurs embryologiques du foie.

Chaque cellule hépatique appartient, à la fois, à un territoire sanguin et à un territoire biliaire. Si on les centre par rapport à la veine sus-hépatique, on obtient le *lobule sanguin,* le seul apparent, sans démonstration, chez l'homme, parce qu'il est prédominant au point de vue sécrétoire. Si on les centre par rapport au canal biliaire, on obtient le *lobule biliaire,* un peu schématique chez l'homme, représentant l'ancien foie tubulé des poissons, des reptiles et des invertébrés, la première ébauche du foie

de l'embryon, mais de plus en plus effacé à mesure que s'atténue l'importance de son fonctionnement.

Lobule sanguin. — Le lobule sanguin ou sus-hépatique est directement apparent chez l'homme.

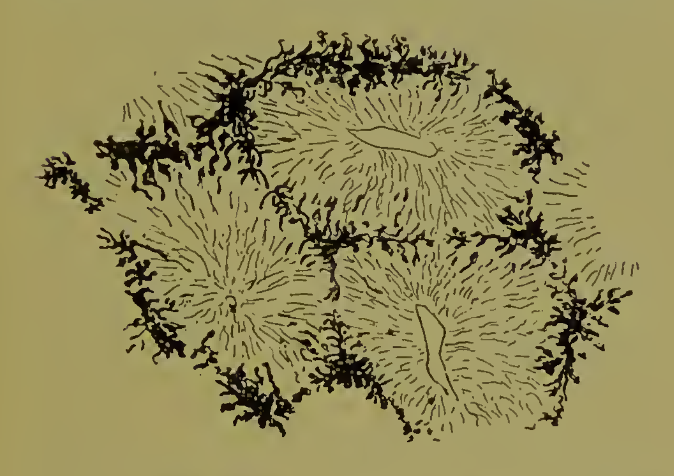


Fig. 18. — *Lobule sanguin*; ses contours sont dessinés par une injection faible poussée dans les vaisseaux portes.

Il est plus net encore chez certains animaux, comme le porc, le chameau, où il est encerclé d'une petite zone conjonctive continue.

Ce lobule présente, sur une coupe, la forme d'un cercle ayant pour centre la veine sus-hépatique, ayant pour circonférence une ligne réunissant les espaces porto biliaires de Kiernan, ligne dessinée fréquemment par les ramifications portes,

artérielles et canaliculaires ; enfin ayant pour rayons les capillaires sanguins porto-sus-hépatiques.

Cette figure circulaire représente la section du cylindre qui constitue véritablement le lobule sanguin, et dont l'axe central est la veine sus-hépatique.

Chaque lobule est ainsi suspendu par son axe veineux aux ramifications sus-hépatiques comme les feuilles d'une branche à la tige centrale.

Sur un foie dont le système porte est injecté par de la gélatine au carmin, on voit particulièrement bien les rapports du groupement vasculaire et du lobule sanguin qui en dérive (fig. 18).

L'importance des différentes fonctions de la sécrétion interne montre que ce groupement anatomique est également un groupement physiologique autour de la voie d'excrétion sanguine. C'est ainsi, pour ne prendre qu'un exemple, que Ranvier, de Sinety ont montré, chez la femelle en lactation, que le lobule est nettement indiqué par l'accumulation, à son centre, de corpuscules graisseux prêts à être excrétés par la veine centrale. Il en est souvent de même des autres réserves.

Un grand nombre de lésions, chez l'homme, schématisent le lobule sanguin. Certaines en accentuent le contour par le développement d'une légère sclérose périlobulaire (cirrhoses légères de l'alcoolisme, de la sénilité), ou par l'infiltration de leucocytes (foies infectés). Dans certaines formes de tuberculose hépatique, l'acide osmique

dessine, de même, un cercle noir de dégénérescence graisseuse au pourtour du lobule.

Lobule biliaire. — Le lobule biliaire, qui représente le groupement des cellules hépatiques

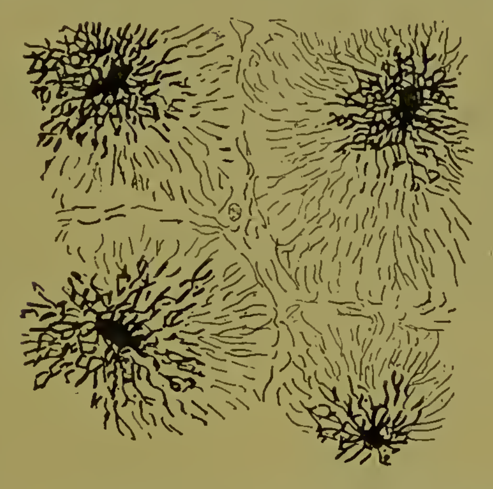


Fig. 19. — *Lobule biliaire*; ses contours sont indiqués par une injection rétrograde faible poussée dans les veines sus-hépatiques.

Cette figure représente, en même temps, le premier stade du foie cardiaque.

autour des voies de la sécrétion externe, a, chez l'homme, une importance infiniment moindre que le lobule sanguin. Sur les coupes, il apparaît si fruste qu'il est difficilement reconnaissable sans certains artifices, et l'on doit, pour en démontrer théoriquement l'existence chez l'homme, avoir, comme Sabourin, recours à

divers arguments d'ordre embryologique, zoologique et pathologique.

Les arguments d'ordre pathologique invoqués par Sabourin, ne sont même pas très probants. C'est ainsi que le lobule interverti du foie cardiaque, groupé autour de l'espace porto-biliaire, et qui représenterait le prototype du lobule biliaire, est, nous l'avons vu, susceptible d'autres interprétations plus simples, telles que le moindre aplatissement, par pression vasculaire, autour de l'axe de résistance représenté par l'espace de Kiernan.

Les arguments ontogéniques et phylogéniques, sur lesquels nous avons antérieurement insisté à propos de l'histogenèse comparée du foie ont, au contraire, pleine valeur. Mais ils conduisent à une conception du lobule biliaire, sensiblement différente de celle de Sabourin. Tandis que ce savant attribue au lobule biliaire une importance anatomique au moins égale à celle du lobule sanguin, et qu'il considère, avant tout, le foie comme une glande biliaire, nous serions volontiers portés à renverser les rôles, et à donner, chez l'homme et les vertébrés supérieurs, au lobule sanguin, une prédominance assez marquée, à envisager le lobule biliaire

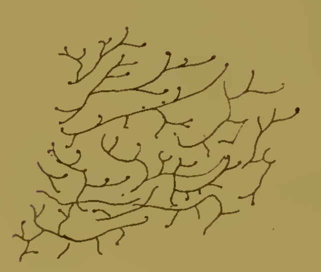


Fig. 20. — *Canaux biliaires du foie humain,* mis en évidence par la méthode de Golgi.

comme un vestige atavique encore utile, mais en voie de régression progressive, anatomique et physiologique.

En effet, le lobule biliaire, si prédominant chez les animaux inférieurs et dans les premiers stades de la vie embryonnaire s'estompe et perd d'autant plus de son importance primordiale que la fonction biliaire, elle-même, s'efface davantage devant la fonction sanguine. Ici, comme partout, c'est la fonction qui fait l'organe ; la diminution de la fonction biliaire et l'extension de la fonction sanguine sont caractérisées par la diminution d'importance du lobule biliaire et la prédominance du lobule sanguin.

*
* *

C. *La cellule hépatique.*

La cellule hépatique fait, à la fois, partie des deux groupements que nous avons indiqués, du lobule sanguin et du lobule biliaire. Elle constitue, à elle seule, un microcosme glandulaire possédant un système sécréteur, le protoplasme hépatique et un système excréteur représenté par les surfaces de contact de la cellule avec les voies sanguines et biliaires, dans lesquelles elle peut déverser directement ses produits.

Double appareil excréteur cellulaire. — Nous

décrirons, d'abord, le mode de contact de la cellule et de ses deux appareils excréteurs :

D'après la loi d'Andrejevic, le capillaire sanguin et le canalicule biliaire longent la cellule hépatique en direction parallèle, et de telle sorte qu'il y ait toujours, entre eux, une épaisseur ou une demi-épaisseur de cellules hépatiques.

Chacune de ces voies constitue, pour la cellule, un pôle et détermine, à son intérieur, deux zones d'influence distinctes.

Contact cellulo-sanguin. — Les rapports de la cellule hépatique et du capillaire sanguin sont extrêmement intimes, au point que, si l'on isole les cellules glandulaires, elles emportent souvent, avec elles, un lambeau de la paroi protoplasmique du vaisseau sanguin. Si les vaisseaux sont vides, la face vasculaire de la cellule est plane ou légèrement convexe ; s'ils sont distendus par le sang ou par une injection, elle est concave, excavée en gouttière.

Le capillaire est composé d'une simple lame protoplasmique, très mince et continue ; aucun réactif ne permet d'y délimiter des cellules : l'imprégnation du vaisseau au nitrate d'argent ne donne aucun liséré. Cette paroi protoplasmique mince, ininterrompue, est parsemée de noyaux aplatis. Les capillaires sont donc construits sur le type embryonnaire : ils sont, suivant l'expression de Ranvier, « indéfiniment embryonnaires », disposition très remarquable en vue des échanges, et spéciale aux organes glandulaires très actifs.

La couche endothéliale capillaire n'est accompagnée d'aucune fibrille conjonctive (1).

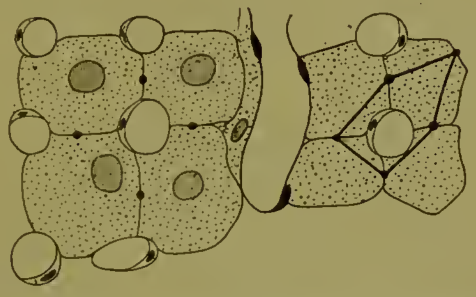


Fig. 21. — *Schème des rapports de la cellule hépatique et de ses voies d'excrétion* (d'après Stöhr) : capillaires sanguins (bordés de leur endothelium) et canalicules biliaires (figurés en noir, en long et en coupe, sur les deux parties du dessin).

Rien ne s'interpose donc entre elle et la cellule hépatique dont elle est très difficile à séparer. Sur la face de la cellule qui touche au capillaire,

---

(1) Le stroma fibrillaire du lobule, très flexueux et anastomosé (fibres en treillis, *Gitterfasern* d'Oppel), constitue une fine dentelle entre les capillaires sanguins, mais ne s'interpose pas entre eux et la cellule hépatique. Les cellules étoilées (*Sternzellen*) qui lui appartiendraient d'après Wagner, Engel, Reimers, Disse, Frenkel, semblent, d'après un récent travail de Kupffer, appartenir à la paroi endothéliale des capillaires : ils incorporent les globules rouges du sang ou leurs débris. Enfin, d'après Disle, il y aurait, autour des capillaires, et même entre ces vaisseaux et les cellules hépatiques, de véritables gaînes lymphatiques à paroi amorphe avec un réseau de fines fibrilles sur lequel sont des cellules étalées et aplaties : ces gaines serviraient de base au stroma du lobule.

on ne trouve même pas la mince lame de ciment péri-cellulaire qui existe sur toutes les autres faces. substance réfringente colorée en bleu violacé intense par l'hématoxyline, réduite en noir par le nitrate d'argent, très molle et demi-fluide.

On voit donc combien intime est le contact vasculo-hépatique et combien facilement peuvent se produire les échanges, simplement à travers une mince lame endothéliale sans structure, parsemée de noyaux, où la dialyse est très facile, mais qui présente, en plus, une activité protoplasmique spéciale sur laquelle nous reviendrons.

Contact cellulo-biliaire. — Les rapports de la cellule hépatique et du canalicule biliaire sont aussi extrêmement intimes.

Dans les foies tubulés, par exemple chez l'Ammocœtes branchialis (Renaut), on voit les cellules hépatiques succéder sans transition aux cellules biliaires dans la bordure du canalicule. Brusquement, à l'épithélium prismatique clair du canalicule fait suite la cellule hépatique, plus large et plus haute, reconnaissable à son protoplasma spongieux et à ses granulations graisseuses internes. La lumière du tubule fait directement suite à celle du canal biliaire, et son étroitesse n'est due qu'à l'augmentation de hauteur des cellules hépatiques. Chez la Grenouille et le Lézard, l'injection des canalicules pénètre entre les cellules hépatiques, en suivant l'axe des cylindres de Remak, avec, de distance en distance, des diverticules en doigt de gant s'engageant dans l'in-

tervalle des cellules hépatiques, au sein du ciment intercellulaire (Renaut).

Dans le foie lobulé de l'homme, les capillaires biliaires, étudiés par Gerlach, Eberth, Hering, dessinent un réseau anastomotique continu (fig. 20).

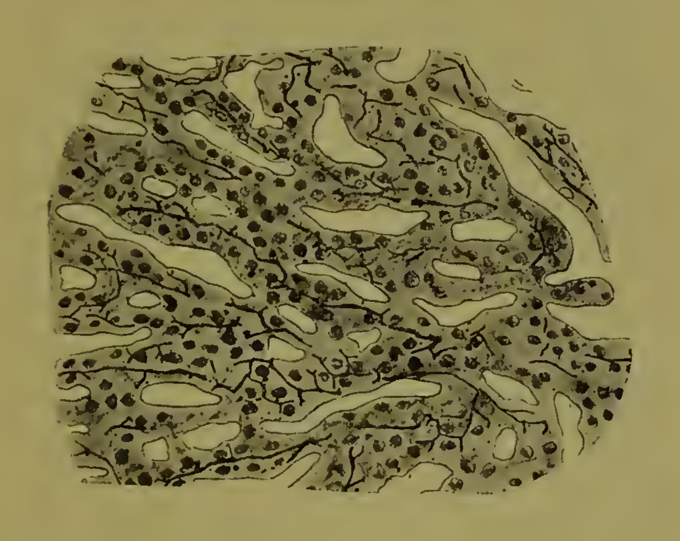


Fig. 22. — *Structure histologique du foie* (d'après Stöhr) représentant les rapports des cellules hépatiques avec les capillaires sanguins (espaces blancs) et avec les canalicules biliaires (lignes noires) mis en évidence par la méthode de Golgi.

Ils se terminent entre les cellules hépatiques qui, deux à deux, en bordent la lumière et en constituent, elles-mêmes, les seules parois.

On doit rejeter l'interprétation de Legros qui décrivait un endothélium interposé entre la cel-

lule hépatique et la lumière du canal. « Le canalicule biliaire n'étant purement et simplement qu'une lumière glandulaire, il n'y a pas lieu à considérer une enveloppe quelconque de ce canalicule, pas plus qu'il n'y a à chercher une enveloppe à la lumière des acini pancréatiques ou des glandes de Brünner » (Ranvier).

La cellule hépatique est, par conséquent, en rapport par deux faces différentes : d'une part avec le capillaire sanguin, voie de la sécrétion interne, par l'intermédiaire d'une très mince couche endothéliale amorphe ; d'autre part avec la lumière du canalicule biliaire, qu'elle borde sans aucune interposition.

L'excrétion est donc extrêmement facile dans les deux sens ; la cellule hépatique, qui concentre, en elle, toutes les fonctions du foie, possède ses deux voies propres d'excrétion, et dirige, alternativement, ses doubles produits de sécrétion, souvent issus d'un même acte chimique, du côté des deux pôles excrétoires, le capillaire ou le canalicule.

En un mot, de plus en plus, l'étude anatomique et physiologique du foie se trouve réduite à l'étude de la cellule hépatique et de son fonctionnement (1).

(1) Les nerfs du foie, qui proviennent de deux sources, le pneumogastrique et le plexus solaire, sont, pour la plupart, composés de fibres de Remak, avec quelques fibres à myéline. Ils se distribuent aux canaux biliaires, aux parois vasculaires et aux éléments propres du lobule. Maccalum a décrit des fibres sans myéline entre les cellules hépatiques

Appareil sécréteur cellulaire. — *Noyau et protoplasme.* — Pour étudier isolément la cellule hépatique, il faut la dissocier dans du sérum physiologique. Sur le vivant, sa dissociation est impossible, à cause de sa grande fragilité et de son adhérence considérable aux éléments voisins. Elle est facile, au contraire, quelques heures après la mort : il suffit, alors, de racler une tranche de section pour mettre les éléments cellulaires en liberté. Renaut explique le fait par une coagulation, post mortem, qui donne à la cellule une certaine rigidité, en même temps que se dissout le ciment inter-cellulaire.



Fig. 23. — **Plexus nerveux du lobule hépatique du pigeon (d'après Korolkow). N. Fibrilles nerveuses entre les travées cellulaires du lobule; H. Fibrilles nerveuses se ramifiant sur les cellules hépatiques; C. Cellules hépatiques.**

Chaque cellule apparaît alors comme un polyèdre, régulier, à 8 faces d'après Hering, plus souvent irrégulier, mais de

(plexus intercellulaire), d'où partiraient des fibrilles terminales pénétrant dans les cellules du foie et s'y terminant par un petit renflement. Mais d'après Korolkoff (méthode du bleu de méthylène), et d'après Berkley (méthode de Golgi), les fibrilles fines et variqueuses qui existent autour des travées épithéliales s'épuisent à la surface et dans l'intervalle des cellules, jamais dans les cellules elles-mêmes.

diamètres sensiblement égaux. Chaque cellule renferme un noyau, quelquefois deux.

Le *noyau* est arrondi, vésiculeux, se colorant faiblement par les réactifs nucléaires, comme tous les noyaux des éléments hautement différenciés.

De son pourtour partent des *travées protoplasmiques* délicates, qui dessinent des mailles à l'intersection desquelles sont des *granulations*. Ces mailles radiées vont rejoindre, à la périphérie de chaque cellule, une *bordure* mince, formée par leur fusion entre elles et répondant à une lame de protoplasma demeurée homogène, sans granulations ni vacuoles, qui limite la cellule : il n'y a pas de membrane cellulaire propre.

Produits de l'activité cellulaire. — A l'intérieur des mailles protoplasmiques se trouvent différents produits, qui déjà vont nous éclairer sur quelques fonctions de la cellule hépatique.

Parmi les très nombreux produits de l'activité cellulaire hépatique, quelques-uns seulement peuvent être décelés par des réactifs micro-chimiques : tel le glycogène, la graisse, les sels de fer. Ils sont loin d'être les seuls, mais, grâce à leurs réactions, ils peuvent être assez facilement étudiés histologiquement, et permettent de saisir, en partie, le fonctionnement même de la cellule hépatique.

Glycogène. — Si on traite une préparation de foie frais par une solution d'iode, alcoolique ou iodurée, on voit certaines cellules hépatiques

prendre une coloration brun acajou, caractéristique du glycogène. Ni les travées ni les granulations des points nodaux ne renferment de glycogène. Ce glycogène gonfle le protoplasme « comme un liquide sirupeux les mailles d'une éponge » (Renaut) : il ne s'y trouve pas sous forme de granulations, comme le croyait Cl. Bernard, et n'apparaît sous forme de grains que lorsqu'on a coagulé ces gouttes par l'alcool fort. Lorsque la cellule meurt, après congélation ou lavage du foie, on voit le glycogène, rassemblé en grosses gouttes, exsudant hors de la cellule. Cette issue cadavérique du glycogène, explique, en partie, sa disparition quelque temps après la mort. La quantité de glycogène sirupeux, entre les mailles de la cellule hépatique, est très variable suivant les animaux et leur état nutritif. Chez le rat, après 48 heures de jeûne, Ranvier n'a plus trouvé de glycogène, dans les cellules hépatiques : les mailles sont alors distendues par un liquide de remplacement, clair, non bruni par l'acide osmique. Ces vacuoles sont « disposées d'une manière régulière comme les alvéoles d'un gâteau d'abeilles ». Il semble donc que le glycogène prenne naissance sur place, dans des vacuoles, qui, en dehors des périodes nutritives, sont occupées par un liquide aquiforme (voir pages 121 et suivantes).

Graisse. — Les cellules hépatiques ne contiennent pas de graisse à l'état normal. Mais, dans certaines circonstances, elles en sont surchargées : c'est ainsi que, chez les femelles en lacta-

tion, Ranvier, de Sinety ont constaté, par l'acide osmique, des granulations graisseuses, surtout abondantes dans les cellules avoisinant la veine centrale du lobule, c'est-à-dire auprès des voies d'excrétion sanguine. Contrairement au glycogène, la graisse est contenue, non dans les vacuoles, mais dans les travées protoplasmiques mêmes. Elle y constitue des grains, de volume variable, très fins généralement, mais qui peuvent, quelquefois, se rassembler en gros globes : le noyau est alors rejeté sur un des côtés de la cellule. A la suite de repas abondants, on trouve, également, une accumulation de grains, colorés en noir par l'acide osmique. Nous reviendrons ultérieurement (p. 129) sur la fixation de cette graisse et sur quelques expériences susceptibles d'en élucider le mécanisme.

Pigments. — Normalement, la cellule hépatique, qui fabrique le pigment biliaire, n'en présente aucun trace : pourtant ces pigments, lorsqu'ils existent, sont facilement décelés, et la moindre rétention biliaire montre, dans la cellule même, une surcharge pigmentaire considérable. Si les pigments biliaires ne se voient pas à l'état normal, à l'intérieur de la cellule hépatique, c'est probablement parce qu'ils y sont en solution faible : leur sécrétion est continue, mais peu abondante, et il faut une cause de rétention pour que, la quantité et la concentration augmentant, ils deviennent visibles. Il en est, du reste, de même des matières colorantes (carmin, indigo, etc.), qui, injectées dans la circulation, sont re-

tenues par la cellule hépatique et éliminées aussitôt par les voies biliaires : en effet, sur des coupes, leur présence ne peut être décelée dans la cellule hépatique, et l'est seulement dans les canalicules biliaires (Chronszerewsky).

D'autres pigments, d'une origine très différente, sont assez souvent visibles dans l'intérieur de la cellule hépatique : ces pigments ont une coloration ocre sous une forte épaisseur : ils sont invisibles lorsqu'ils sont peu nombreux, mais ils prennent les différentes réactions des sels de fer, et cette réaction micro-chimique les rend évidents.

C'est ainsi que, chez les jeunes animaux, des réserves de fer, assez importantes, sont constituées dans la cellule hépatique, ainsi que l'ont montré les dosages de Bunge, de Zalesky, de Kruger.

Maccallum a décrit différents pigments, les uns diffus dans la cellule, les autres à l'état de granulations donnant les réactions micro-chimiques du fer : certains sont à l'état d'hydrate de fer, les autres à l'état de combinaisons organiques (ferratine de Marfori et Schmiedeberg, ferrine de Dastre et Floresco).

Zaleski a démontré, d'autre part, que le foie contient des combinaisons organiques de fer très variées, se comportant différemment avec les réactifs micro-chimiques.

Kunkel rapporte que, si on donne, à une souris, une alimentation riche en fer minéral, on observe une coloration noire des cellules hépatiques par le sulfhydrate d'ammoniaque.

Cette surcharge ferrique de la cellule hépatique a été bien étudiée dans des cas pathologiques de diabète pigmentaire et de cirrhoses diverses. Nous aurons, du reste, l'occasion de revenir sur les pigments ferriques et la fonction martiale du foie (p. 100 et sq.).

En résumé, la cellule hépatique nous montre, par les réactifs micro-chimiques, la formation ou la fixation, à son niveau, d'un grand nombre des produits de l'activité hépatique (glycogène, graisse, sels de fer). Ceux-ci peuvent être envisagés comme types, mais beaucoup d'autres produits, non décelés au microscope, n'en existent pas moins et n'en ont pas moins, eux aussi, leur place dans la cellule du foie : tels les ferments d'origine hépatique, les alcaloïdes retenus et transformés, etc.

Mais si la *cellule hépatique* accomplit, à elle seule, une grande partie des fonctions du foie; certains actes lui échappent et doivent être attribués, les uns à l'*endothélium vasculaire intra-hépatique,* les autres à la *cellule biliaire.* Par exemple, la cholestérine semble, d'après les recherches de Naunyn, d'après celles de Doyon et Dufourt, avoir, en partie tout au moins, son origine dans les cellules épithéliales des canaux et de la vésicule. Les cellules endothéliales du foie ont certainement, elles aussi, un rôle actif vis-à-vis des corpuscules solides, pigments et microbes, granules de graisse, etc., retenus à leur traversée hépatique. Néanmoins, l'importance physiolo-

gique des autres cellules contenues dans le foie disparaît à côté du rôle considérable de la cellule hépatique elle-même.

Rôle prépondérant de la cellule hépatique vis-à-vis des fonctions du foie. — La cellule hépatique, avec son centre d'élaboration et ses deux voies d'évacuation représentées par les contacts capillaires et canaliculaires, reproduit, en miniature, l'organe total.

Elle seule est nécessaire et suffisante pour assurer les fonctions du foie. Les autres dispositions anatomiques, lobulaires ou lobaires, sont accessoires et, du reste, variables suivant les animaux. C'est ainsi qu'un foie fonctionne de la même façon, quelle que soit sa forme générale, qu'il soit plus ou moins allongé, plus ou moins lobé, etc. Quant à la disposition de la charpente vasculo-canaliculaire, et à la forme lobulaire qui en découle, son principal rôle est de réaliser une économie architecturale de vaisseaux et de canaux, fort remarquable du reste, mais nullement indispensable.

L'importance très accessoire des formes lobaires et lobulaires est prouvée par l'étude histologique des régénérations du foie, des greffes et des néoplasmes hépatiques :

1° L'étude des *régénérations du foie* montre que, si l'on modifie la forme générale de l'organe par des résections très étendues, l'intégrité du fonctionnement hépatique est rapidement recouvrée : par exemple, la quantité d'urée, primitivement abaissée après résection, remonte en deux

mois au taux normal; mais cette régénération fonctionnelle ne correspond pas à une régénération morphologique, et ni la forme lobaire ni même la forme lobulaire du foie ne sont restituées. Il ne se fait pas de nouveaux lobules, mais le nombre des cellules augmente, dans les anciens, de façon à mettre en batteries une même quantité d'unités actives sécrétantes. La régénération du foie se fait donc par hypertrophie et hyperplasie diffuses : le poids final de la glande est égal au poids initial, mais la partie réséquée ne se reproduit pas, et est remplacée localement, par une cicatrice conjonctive (Cornil et Carnot). Le retour au fonctionnement physiologique intégral n'exige donc qu'une chose : l'intégrité de la cellule hépatique, quelle que soit sa position anatomique.

2° L'étude des *greffes de foie* conduit aux mêmes réflexions : si l'on greffe des cellules hépatiques sur l'épiploon préalablement enflammé, on peut assister, au moins pour un temps, à une prolifération cellulaire active. Mais cette prolifération cellulaire se dispose, anatomiquement, sous une forme très différente de celle du lobule sanguin ou biliaire : les cellules sont, tout d'abord, pressées les unes contre les autres, rappelant les bourgeons embryonnaires ; elles se disposent finalement en nodules, rappelant l'évolution nodulaire, bien connue dans certaines lésions du foie, parfois même l'évolution adénomateuse (P. Carnot).

3° Les mêmes considérations générales sur

l'importance accessoire des formes anatomiques du foie se déduiraient de l'étude pathologique des *adénomes, et noyaux néoplasiques du foie,* qui ne reproduisent qu'exceptionnellement une forme lobulaire, sanguine ou biliaire; cependant les nouvelles cellules hépatiques sont extrêmement actives à ce niveau et conservent, en grande partie, les attributions physiologiques des cellules hépatiques normales, la fonction biligénique notamment. (Hanot et Gilbert).

Les formes lobaire et lobulaire du foie ne sont donc qu'accessoires : la *cellule hépatique, seule, est nécessaire et suffisante pour assurer les fonctions du foie.*

CHAPITRE III

VUE D'ENSEMBLE SUR LES FONCTIONS DU FOIE

Nous devons maintenant, avant d'entrer dans le détail de chaque fonction hépatique, jeter un *coup d'œil d'ensemble sur la physiologie du foie.*

Le foie, laboratoire de sécrétion, d'emmagasinement et d'élimination, est interposé, comme nous venons de le voir, sur un réseau circulatoire, qui déjà en indique le rôle ; le foie présente, en effet, *trois voies d'apport* le mettant en relations intimes avec l'intestin, le pancréas et la rate, et *deux voies d'excrétion* celles des sécrétions interne et externe.

*
* *

Voies d'apport : Les accouplements vasculaires du foie. — Les *trois voies d'apport* sont les branches de la veine porte, qui lui amènent le sang du tube digestif (estomac et intestin), du pancréas et de la rate. Le foie est donc accouplé

fonctionnellement à chacun de ces trois organes, et ce n'est pas par hasard que leur sang efférent traverse la glande hépatique.

Étudions successivement les rapports de ces viscères et du foie.

A. **Accouplement vasculaire du foie et de l'intestin.** — Nous rappellerons, tout d'abord, qu'ontogéniquement et phylogéniquement, le foie dérive de l'intestin moyen, dont il ne représente, au début, qu'un diverticule, et qu'il lui est encore rattaché par ses canaux biliaires, vestiges de cette origine. L'accouplement anatomique des deux organes est donc double, par la veine porte et par les canaux biliaires.

Physiologiquement, cet accouplement n'est pas moins important : le foie, cet ancien diverticule intestinal, est resté, surtout et avant tout, une annexe de l'intestin : c'est, suivant le mot de Frédéricq, le *laboratoire des produits alimentaires*. Ceux-ci, directement amenés par les vaisseaux portes de l'intestin au foie, sont transformés, éliminés, ou emmagasinés. Ultérieurement, et suivant les besoins, ils sont, sous la même forme ou après transmutation, mis à nouveau en circulation et lancés dans l'économie.

L'exemple le mieux connu, depuis les admirables recherches de Claude Bernard, est celui des hydrates de carbone. Après une assimilation intestinale de sucre, l'excédent est mis en réserve, dans la cellule hépatique même, sous la forme de glycogène. Il est repris sous

forme de glucose, par le courant circulatoire, au fur et à mesure des besoins, par exemple après une période de jeûne ou de travail musculaire.

Vis-à-vis des albuminoïdes et des graisses, le foie remplit également, comme nous le verrons, le rôle de réservoir et de transmutateur nutritif.

Le rôle complémentaire du foie sur les substances venues de l'intestin ne s'exerce pas seulement vis-à-vis des matériaux alimentaires assimilables : il est aussi de première importance vis-à-vis des *substances non assimilables*, d'origine intestinale, dont il épure l'organisme par plusieurs procédés. Ce rôle du foie s'exerce vis-à-vis des corps solides étrangers (pigments, micro-organismes) et vis-à-vis des corps solubles (poisons intestinaux, nicotine, etc.), comme l'ont montré les travaux de Schiff, d'Hegar et de Roger :

Certaines de ces substances sont extraites de la circulation par la cellule hépatique, puis éliminées par la bile : tels le fer, le mercure, les matières colorantes, etc.

D'autres substances, solides ou dissoutes, sont simplement soustraites au torrent sanguin et accumulées dans le foie : tels les pigments, un grand nombre de bactéries qui y sont détruites, beaucoup d'alcaloïdes (morphine, etc.).

D'autres enfin sont transformées en produits inoffensifs : tels les produits de désassimilation des albuminoïdes, transformés, pour une part,

en urée; tels les phénols, qui se sulfo-conjuguent et perdent ainsi une partie de leur toxicité; etc.

Même en *pathologie,* cet accouplement fonctionnel du foie et de l'intestin est fort important, et l'on connaît le magistral rapport de Hanot sur cette question et sur les hépatites d'origine digestive.

B. **Accouplement vasculaire du foie et du pancréas.** — Cet accouplement est, également, très important ; il s'explique, également, par l'ontogenèse et la phylogenèse : en effet, embryologiquement, nous l'avons vu, ces deux glandes sont des diverticules de l'intestin nés au même niveau. Nous avons vu, d'autre part, en anatomie comparée, que, chez un grand nombre d'animaux inférieurs, le foie et le pancréas ne constituent qu'un seul et même organe, l'hépato-pancréas, ayant à la fois les fonctions digestives et les ferments de l'un, les fonctions biliaires et glycogéniques de l'autre. Puis à mesure que se compliquent les fonctions de l'un et l'autre organe, on assiste à leur séparation et à leur individualisation de plus en plus complète.

Pourtant, même chez les animaux supérieurs et chez l'homme, cette séparation n'est pas absolue, et ces deux organes sont complémentaires l'un de l'autre : l'activité des ferments pancréatiques est exaltée par la présence de bile ; les graisses sont résorbées, dans l'intestin, grâce, à la fois, à la bile et au suc pancréatique ;

Claude Bernard a montré que chez le lapin, où le canal pancréatique débouche plus bas que le canal cholédoque, l'injection des chylifères par la graisse pendant la digestion ne s'observe qu'au-dessous du niveau où les deux sucs, déversés dans l'intestin, s'unissent pour émulsionner les graisses. Il en est de même, dans l'expérience de Dastre, où, par une fistule entéro-cholique, on renverse l'ordre d'abouchement des deux canaux dans l'intestin et où la bile se déverse artificiellement plus bas que le suc pancréatique.

Mais il est un autre accouplement du foie et du pancréas qui s'exerce surtout par la voie sanguine et que l'on connaît encore assez mal. Le pancréas et le foie agissent de concert, dans l'économie des substances hydrocarbonées et dans la genèse des glycosuries morbides.

L'expérience cruciale de Von Mehring et Minkowsky qui, par l'ablation totale du pancréas, provoquaient une glycosurie permanente, avait relégué au second plan les beaux travaux de Claude Bernard sur le rôle du foie dans le diabète. On commence à revenir à une conception plus éclectique, et à donner, à chacun des deux organes, sa part dans la genèse du diabète pancréatique : le foie est la fabrique de sucre et le pancréas n'a qu'un rôle régulateur sur la dépense de ce sucre, au niveau des tissus ou au niveau du foie.

Mais comment le pancréas peut-il influencer le foie ? Est-ce par l'intermédiaire du système

nerveux? par exemple, par un réflexe bulbaire à point de départ pancréatique, aboutissant aux nerfs sécréteurs ou vaso-moteurs du foie, ainsi que l'ont cru, tout d'abord, Chauveau et Kauffmann? Si ce mécanisme existe, il n'est pas indispensable, l'énervation totale du foie ne provoquant pas le diabète et n'empêchant pas davantage la glycosurie consécutive à la dépancréatisation.

Est-ce par une action circulatoire directe, le foie étant impressionné par les produits de la sécrétion pancréatique interne? Cette conception semble être actuellement celle de MM. Chauveau et Kauffmann. Mais la démonstration en est très difficile : on pouvait espérer modifier la teneur en sucre du foie par injection, dans la veine porte, d'extraits pancréatiques ; mais, jusqu'ici, les résultats de cette expérience ont été négatifs. L'introduction intra-veineuse d'extraits pancréatiques ne provoque, le plus souvent, aucune modification de la glycosurie. Pourtant nous avons plusieurs fois constaté que, dans certains diabètes, l'ingestion d'extraits pancréatiques diminuait notablement la glycosurie : ces cas sont généralement des diabètes avec hyperhépatie, c'est-à-dire avec suractivité de la cellule hépatique, ce qui viendrait à l'appui de la théorie de l'action modératrice du pancréas sur la foie.

On peut interpréter différemment les faits : en effet Lépine a montré que la glycolyse, destruction spontanée du sucre dans le sang, attribuée par lui à un ferment d'origine pancréatique,

diminue après ablation du pancréas. On trouve d'autre part une action glycolytique maxima dans le sang efférent du pancréas normal et dans le foie qui le reçoit directement. On pourrait même se demander si l'action des extraits hépatiques sur la glycosurie, action très nette que nous avons pu démontrer à plusieurs reprises n'est pas due pour une part, à la rétention, au niveau du foie, de ce même ferment glycolytique sécrété par le pancréas.

Quelle que soit la théorie émise sur le mécanisme même du diabète pancréatique, l'existence, très certaine, de ce diabète n'en constitue pas moins un lien intime de plus entre le pancréas et le foie. — C'est, en effet, au niveau du foie que se fait, pour la plus grande part, le métabolisme du sucre : cet organe joue, par des processus divers que nous étudierons, le rôle le plus important dans la genèse des diabètes et l'action même du pancréas, à cet égard, ne s'exerce probablement que par l'intermédiaire de l'organe hépatique.

L'accouplement du pancréas et du foie est donc intime, et s'explique facilement, tant par leurs rapports circulatoires que par la communauté de leur origine ancestrale et par leur différenciation relativement tardive.

C. **Accouplement vasculaire du foie et de la rate.** — Cet accouplement fonctionnel est, actuellement, plus mal connu encore.

Nous savons que la rate et le foie ont, l'un et

l'autre, un rôle important dans la genèse et la destruction des éléments du sang.

Les *fonctions hématopoiétiques* de la rate et surtout du foie s'exercent, presque uniquement, pendant la vie embryonnaire. On sait, en effet, l'activité de l'organe hépatique à cette période : le foie occupe un volume considérable, un poids qui atteint, chez l'embryon de un mois, la moitié du poids du corps, le tiers chez un embryon de trois mois. Les travaux de Reichert, Weber, Kahrrer, Kolliker, ont montré la multiplication des globules rouges dans le foie fœtal. Neumann y a décrit des hématies nucléées. Luzet y a montré des hématoblastes en segmentation par bourgeonnement. Van der Stricht, Schmidt, Renaut, Nattan-Larrier, dans des travaux très intéressants, que nous analyserons plus loin, insistent également sur les détails de l'hématopoïèse hépatique.

La rate a également, chez le fœtus, un rôle hématopoiétique très net.

Mais chez l'adulte, à la suite des différenciations et des complications successives de ces organes, surchargés de multiples fonctions, et forcés d'en abandonner plusieurs, les propriétés hématopoiétiques du foie et de la rate disparaissent en grande partie, et se spécialisent, presque uniquement, dans la moelle des os : or il est très intéressant de voir qu'un certain nombre d'excitations morbides, l'inflammation microbienne ou toxique en particulier, déterminent le retour de la rate et du foie à l'état em-

bryonnaire et la reviviscence de leurs fonctions hématopoiétiques. Ce fait résulte des recherches très curieuses de Dominici sur la rate : diverses infections et intoxications provoquent l'apparition, dans la rate, de bourgeons hématopoiétiques fœtaux et la création, à ce niveau, de globules rouges nucléés. Il en est, en partie, de même pour le foie, d'après les recherches de Dominici et de Nattan-Larrier. Il y a donc, à ce point de vue, un rapprochement à faire entre ces deux organes, qui, à une certaine période de la vie fœtale, ont, avec la moelle des os, participé à la formation du sang, et qui ont, ultérieurement, perdu cette propriété, au fur et à mesure que s'en développaient de nouvelles à leur niveau.

Les *fonctions hématolytiques*, inverses des précédentes, du foie et de la rate persistent beaucoup mieux chez l'adulte : il est probable que la rate et le foie agissent de concert, d'une part pour détruire les hématies usées, et, d'autre part, pour transformer leur hémoglobine en pigments biliaires.

La destruction des hématies semble surtout appartenir à la rate : Malassez a montré, à son niveau, la diminution des globules rouges et la disparition de certaines formes plus ou moins altérées. Il a signalé, d'autre part, l'état anémique de certaines hématies au sortir de la rate, dû peut-être à la diminution d'hémoglobine.

Le foie, de son côté, transforme l'hémoglo

bine en pigments biliaires, ainsi que nous le verrons plus loin, et complète ainsi l'œuvre de la rate.

Nous citerons, à ce propos, les récentes expériences de Pugliese et Puzzati : chez les chiens dératés, la pyrodine, poison fortement déglobulisant, ne provoque ni urobilinurie ni hémoglobinurie, comme elle le faisait chez les chiens normaux. De plus, les chiens dératés éliminent, alors, une bile beaucoup moins riche en pigments biliaires que les chiens porteurs de leur rate : d'où la supposition que la rate accumule les matières dérivées du sang, nécessaires à la cellule hépatique pour la formation des pigments biliaires. Ces matières sont amenées au foie par la veine porte. La rate, une fois enlevée, les produits de désassimilation des hématies se localisent dans d'autres organes (moelle des os, etc.) ; l'élimination de pigments biliaires est moindre que chez les chiens porteurs de leur rate, mais dure plus longtemps, la moelle ne se désaisissant que peu à peu des substances colorantes, dérivées de l'hémoglobine, accumulées, à son niveau.

L'accouplement des deux organes nous sera encore révélé par leur commune *fonction martiale*, vis-à-vis des sels de fer provenant de la destruction du sang : en effet à la suite d'injections intraveineuses ou intra-péritonéales de sang défibriné ou d'hémoglobine dissoute, comme à la suite de toute déglobulisation rapide, il y a transfor-

mation, en pigment ocre, ferrugineux, d'une partie de l'hémoglobine. L'accumulation de ce pigment ferrique se fait dans la rate et dans le foie : comme l'avait noté Lapicque et comme nous avons eu l'occasion de le constater également, l'accumulation d'hydrate ferrique est plus abondante dans la rate que dans le foie si les globules sont injectés en nature; l'accumulation est, au contraire, plus abondante dans le foie, si l'on injecte de l'hémoglobine dissoute. Ces réserves de fer sont, ultérieurement, reprises, dans l'un ou l'autre organe, au fur et à mesure des besoins.

Enfin *en pathologie*, l'accouplement des deux organes est également fort net et intéressant. On sait que la plupart des affections hépatiques sont accompagnées d'une hypermégalie splénique : celle-ci constitue un symptôme des cirrhoses veineuses; elle se retrouve communément dans les angiocholites infectieuses et dans les cirrhoses biliaires (maladie de Hanot, etc.); cependant elle peut y manquer : à côté du type hypersplénomégalique de Gilbert et Fournier, on peut individualiser le type microsplénique de Gilbert et Castaigne.

Il est possible, sans doute, que dans certains cas, comme dans la maladie de Banti, la cirrhose hépatique soit sous la dépendance d'une splénopathie primitive; mais, dans les cirrhoses veineuses et biliaires, l'atteinte de la rate est manifestement secondaire. Le mécanisme de cette lésion, en retour, est encore mal élucidé; dans

les cirrhoses veineuses il faut, sans doute, invoquer surtout la gène circulatoire intra-hépatique et la congestion splénique passive, alors que, dans les cirrhoses biliaires, il faudrait incriminer l'infection splénique, peut-être capable, d'après une hypothèse de Gilbert et Fournier de s'opérer directement par reflux rétrograde du sang hépatique dans la rate. Quoi qu'il en soit, ces faits démontrent la synergie morbide des deux organes.

Ajoutons qu'expérimentalement, les injections intra-vasculaires de corps étrangers, de pigments, de micro-organismes, montrent un arrêt et une surcharge simultanés et ultérieurement, des infections évoluant simultanément dans les deux organes.

Ce n'est donc pas par hasard que les branches de la veine porte dérivent des trois grands organes abdominaux, et que l'intestin, le pancréas et la rate se mettent en contact vasculaire avec l'organe hépatique. Si la raison de ces accouplements vasculaires est encore mal connue dans les détails, ce que nous en savons nous permet déjà de leur attribuer une importance capitale, qui, jusqu'ici, n'a pas été suffisamment mise en lumière.

*
* *

Voies d'excrétion. Les sécrétions interne et externe du foie. — A côté des trois voies principales d'adduction que nous venons de voir,

le foie présente deux voies d'évacuation, la voie sanguine sus-hépatique et la voie biliaire. A ces deux voies correspondent les deux sécrétions *interne* et *externe* du foie.

1. Sécrétion interne. — La *sécrétion sanguine, interne*, est, de beaucoup, la plus importante : son étude, et son nom même, datent de Claude Bernard, qui, dès ses recherches sur la fonction glycogénique du foie, a établi la théorie des glandes à sécrétion interne et à double sécrétion.

A vrai dire, il s'agit parfois de tout autre chose que d'un phénomène sécrétoire, et la rétention, par la cellule hépatique, de substances alimentaires ou nuisibles, qu'elle accumule, transforme ou élimine par les veines sus-hépatiques, est assez éloignée de notre conception générale des phénomènes sécrétoires : pourtant on trouverait facilement des intermédiaires capables de justifier cette extension du mot et, sous ces réserves, nous pouvons employer le terme de sécrétion interne.

La sécrétion interne peut être appelée également sécrétion sanguine, non seulement parce que les voies d'excrétion sont constituées par les vaisseaux, mais aussi parce que c'est surtout, et avant tout, sur la composition du sang qu'elle agit : à cet égard, le foie doit être considéré comme le régulateur du sang. Il retient ou restitue, suivant les besoins, les excédents des substances utilisables. Il retient, transforme ou élimine les substances non assimilables ou toxiques.

Enfin il sécrète, par lui-même, certaines substances qui jouent un rôle important à distance : telle l'urée, excitant de la sécrétion urinaire, en même temps que produit inoffensif de transformation de certains dérivés toxiques.

Le foie agit donc sur le *sang* par sa sécrétion interne de plusieurs façons :

A. Il agit sur la *composition même du sang*, sur le nombre de ses hématies, sur son fer, sur sa fibrine, sur ses ferments coagulants ; il semble créer, en différentes circonstances, des corps anticoagulants, etc.

B. Le foie agit, d'autre part, sur les *substances étrangères charriées par le sang*.

α. Il agit sur les substances utilisables ou *alimentaires* ;

1° Sur les *sucres*, en transformant, en glycogène, l'excédent de glucose et le fixant entre les mailles du protoplasme cellulaire, puis transformant, à nouveau, ce glycogène en sucre au moment des disettes alimentaires et des dépenses dynamiques ;

2° Sur les *graisses*, en les fixant dans la cellule ou les transformant ;

3° Sur les *albuminoïdes*, en les fixant également et, probablement, en les transformant soit en graisses, soit surtout en glycogène.

β. Enfin le foie agit sur les substances étrangères *non assimilables* ou toxiques.

1° Il agit sur les unes, en les transformant de façon à diminuer leur toxicité ou à les rendre utiles; telle est la fonction uropoiétique du foie; telle aussi la sulfo-conjugaison des phénols.

2° Il agit sur les autres, en les éliminant par la voie biliaire : tels les pigments, les sels de fer, de mercure, etc.

3° Enfin il agit sur d'autres encore, par une action mixte, surtout en les accumulant et les mettant, par conséquent, hors d'état de nuire; aussi les toxicologues cherchent-ils fréquemment les poisons au niveau du foie : un grand nombre d'alcaloïdes et de poisons métalliques sont arrêtés ainsi; les corps étrangers, les micro-organismes, les pigments sont arrêtés de même.

On ne sait pas encore exactement, pour la plupart d'entre eux, quel est leur sort ultérieur : certains sont éliminés peu après, soit par le sang, soit par la bile; d'autres sont, pour ainsi dire, digérés et transformés; d'autres semblent rester indéfiniment inclus dans le parenchyme hépatique, comme cela se passe dans certaines glandes closes d'accumulation bien connues dans la série animale.

II. — **Sécrétion biliaire.** — La *sécrétion biliaire* est connue depuis beaucoup plus longtemps que la sécrétion sanguine. Elle aboutit à la formation d'un liquide, de composition assez constante, la *bile* : liquide excrémentitiel pour une part et dont les matériaux sont définitivement éliminés au dehors; liquide à rôle intestinal pour

une autre part, dont les matériaux, repris par l'absorption intestinale, sont reportés au foie, constituant ainsi une véritable circulation entéro-hépatique, mise en lumière par Schiff.

Le rôle de la bile est donc double : d'une part, elle sert à débarrasser le foie de certains produits de son activité, et, d'autre part, elle joue un rôle dans la digestion, en particulier dans la digestion des graisses. Ce n'est pas sans raison que le canal cholédoque débouche en face du canal pancréatique, à la partie tout à fait supérieure de l'intestin ; si la bile était, purement et simplement, un liquide excrémentitiel, sans aucun rôle digestif, elle serait, probablement, déversée directement au dehors, ou seulement à la partie terminale du tube digestif.

En résumé, les sécrétions interne et externe se complètent l'une l'autre : elles utilisent les mêmes éléments, et contribuent, souvent, à une même fonction. La production des pigments biliaires, par exemple, est intimement liée au rôle du foie vis-à-vis des hématies ; elle semble liée, d'autre part, à la production d'urée. De même, Dastre et Arthus ont montré que les variations de la fonction glycogénique étaient en relation avec celles de la fonction biliaire. D'après H. Roger, V. Colla, P. Teissier, la fonction antitoxique est intimement unie à la fonction glycogénique, etc.

Pour rendre compte de l'importance relative de ces deux sécrétions, nous comparerions volontiers l'usine hépatique, avec sa double sécré-

tion, à une usine à gaz : en observant les abords de cette usine et les matériaux qu'on en voit sortir, on pourrait, tout d'abord, la croire destinée à fabriquer du coke, des huiles lourdes, des matières colorantes, etc. Pourtant, ces produits ne sont que les résidus d'une autre fabrication plus importante, celle du gaz : mais ce corps, impalpable, est évacué par une canalisation souterraine : le coke, déchet utilisé, représente la sécrétion externe ; le gaz, produit principal, mais invisible, représente la sécrétion interne.

De même, avant Claude Bernard, le foie était simplement, pour les physiologistes, un producteur de bile; pourtant, la sécrétion interne dépasse, de beaucoup, en importance, la sécrétion biliaire et celle-ci n'est guère, elle aussi, qu'un déchet utilisé.

DEUXIÈME PARTIE

LES FONCTIONS DU FOIE EN PARTICULIER

Nous étudierons successivement, en détail, les sécrétions interne et externe du foie.

La *sécrétion interne* a pour voie d'excrétion le système veineux sus-hépatique ; d'abord méconnue, son importance paraît chaque jour plus grande ; toutes les récentes découvertes sur la physiologie du foie se rapportent, en effet, au rôle sanguin, alimentaire ou dépurateur de cet organe, et l'étude des fonctions coagulante et anti coagulante, glycogénique, adipogénique, martiale, uropoiétique, indicanopexique, etc., montrent que le foie est, surtout, et avant tout, une glande vasculaire sanguine, à rapprocher de la rate, du foie, du corps thyroïde et des capsules surrénales,

La *sécrétion externe* ou biliaire fut la seule connue pendant longtemps; mais déjà, Bichat était frappé des faibles dimensions relatives de l'appareil excréteur du foie. Même après les découvertes de Claude Bernard, la sécrétion biliaire était considérée comme ayant une impor-

tance, au moins égale à celle de la sécrétion sanguine, nouvellement découverte.

Mais l'importance de son rôle diminue chaque jour. Prédominante chez les animaux inférieurs, la fonction biliaire et digestive se réduit, nous l'avons vu, de plus en plus, à mesure que s'individualise le pancréas et que se développe, au contraire, la sécrétion sanguine.

La preuve en est donnée par le fait que, chez les Mammifères, la sécrétion biliaire ne paraît pas indispensable à la vie. On peut voir, en effet, des animaux à sécrétion biliaire détournée au dehors vivre pendant assez longtemps d'une vie à peu près normale. Des chiens, porteurs de fistule biliaire, peuvent être conservés presque indéfiniment (Dastre) avec quelques précautions alimentaires. Cliniquement, on peut observer des malades ictériques, dont le cholédoque est bouché et dont la croissance et l'activité sont peu modifiées. Au cours de la lithiase biliaire, on observe parfois, pendant plusieurs années des ictériques qui conservent la plupart des attributs de la santé, et qui ne diminuent pas même de poids.

On sait, au contraire, à quels accidents précoces et terribles expose la suppression de la sécrétion interne ; les animaux à fistules d'Eck ne vivent que quelques jours et meurent avec des phénomènes d'intoxication suraiguë.

L'importance des deux sécrétions est mesurée par là même.

CHAPITRE IV

LE FOIE SANGUIN

(Sécrétion interne du foie.)

L'action du foie, glande vasculaire sanguine, doit être étudiée :

1° Vis-à-vis des éléments mêmes du sang (hématies, fibrine, ferments coagulants) (*rôle sanguin*) ;

2° Vis-à-vis des éléments étrangers amenés par le sang, principalement du tube digestif ; les uns assimilables (sucres, graisses, albumines) (*rôle alimentaire*), les autres non assimilables ou toxiques (corps étrangers, microbes, poisons) (*rôle dépurateur*).

Nous étudierons donc :

1° L'action du foie sur la composition du sang ;

2° L'action du foie sur les substances assimilables apportées par lui ;

3° L'action du foie sur les substances non assimilables apportées par lui.

ACTION DU FOIE SUR LA COMPOSITION DU SANG

Le foie est, vis-à-vis du sang, un organe formateur, un réservoir et un organe destructeur, ces trois fonctions ayant pour but la rénovation, au moins partielle, de ce liquide et la constance de sa composition.

Cette fonction capitale du foie est prouvée, d'une façon évidente, par l'anatomie comparée qui, dès le début des ébauches hépatico-digestives, montre, à leur niveau, une transformation des composants colorés du sang.

Elle est prouvée, surtout, par l'embryologie, qui montre le foie du fœtus à rôle hématopoiétique prédominant, avec un volume énorme et un poids pouvant égaler la moitié du poids total.

Chez l'adulte, enfin, cet organe apparaît riche en réserves de fer ; ses pigments dérivent des pigments sanguins ; une relation intime semble exister entre l'hémoglobine et l'urée, etc. Enfin les travaux récents sur le rôle du foie, avec ou sans intervention des leucocytes, dans la production de substances coagulantes et anticoagulantes, sur le rôle de cet organe dans la production et la destruction de la fibrine, indiquent encore toute l'importance de cette fonction.

Aussi croyons-nous utile, malgré le silence des auteurs classiques, de considérer, dans son ensemble, l'action du foie sur la composition et la régulation du sang.

*
* *

A. ***Régularisation de débit du sang.*** — Le foie joue, vis-à-vis de la masse totale du sang, un rôle mécanique assez considérable, analogue à celui des appareils régulateurs interposés sur les conduites d'eau pour en obtenir un débit constant.

Cette glande est, en effet, très extensible et très élastique ; tous ceux qui ont eu à pratiquer des lavages du foie savent combien, sous une pression relativement faible, on peut emmagasiner d'eau dans cet organe, en produisant une véritable érection du tissu hépatique. Si la pince que l'on a mise sur la veine cave est enlevée, l'organe se vide ensuite graduellement et sans à-coups.

Monneret a montré qu'un foie de 1 600 grammes tombe, après évacuation du sang et lavage, à 1 269 grammes, pour s'élever au poids de 2 523 grammes, à la suite d'une injection, forte, mais incapable de déterminer des ruptures vasculaires. Brunton, et plus récemment Glenard et Siraud, ont confirmé ces résultats.

Les cliniciens savent, d'autre part, à quelles variations, parfois considérables, de volume sont exposés les foies cardiaques ; en sorte que la

valvule tricuspide constitue, pour ainsi dire, la valvule du foie, et que, pour les cœurs forcés, l'ensemble des veines hépatiques devient une annexe de l'oreillette droite. La valvule tricuspide une fois forcée et le foie devenu pulsatile, certains symptômes de l'asystolie, tels que la dyspnée, diminuent très notablement, le foie servant, là encore, mais à rebours, de régulateur, vis-à-vis du courant rétrograde qui s'établit alors. Il n'en est plus de même lorsque, ultérieurement, le foie cardiaque, dur et sclérosé, devient incapable de distension et de rétraction élastiques.

Inversement, on sait que, sous l'influence de certaines irritations nerveuses vaso-motrices, au cours de la colique saturnine, par exemple, le foie subit une brusque diminution de volume, probablement en rapport avec l'évacuation du sang de cet organe.

Stolnikow a particulièrement insisté sur la régulation, par le foie, de l'activité cardiaque, compensant les excès de pression qui peuvent se produire dans le domaine de la veine cave inférieure.

Le foie est donc une véritable éponge régulatrice. Son rôle de réservoir annexé au cœur est d'autant plus utile qu'il est sur le trajet des veines intestinales, d'un débit essentiellement variable. On sait, d'ailleurs, qu'après extirpation complète du foie, ou après ligature du tronc porte, des phénomènes d'asystolie aiguë se déclarent immédiatement, avec dilatation du cœur

droit, entraînant la mort de 3 à 6 heures après l'opération.

La *marche du sang* dans l'organe hépatique est réglée par différentes causes :

On doit faire intervenir la *contractilité de la veine porte*, constatée par Kölliker et Virchow sur des suppliciés. Heger a constaté que, sur un foie préparé pour la circulation artificielle, il se produit une série d'oscillations, marquées surtout pendant la première heure ; l'organe une fois mort, l'écoulement se fait, au contraire, d'une façon continue, comme à travers un tube inerte. L'adjonction de différentes substances au liquide du lavage modifie, du reste, la contractilité du système porte et la vitesse du courant sanguin.

Cette *vitesse* est donc essentiellement variable, suivant la composition du sang et le moment de l'expérience, suivant aussi le point de l'organe que l'on considère ; la vitesse, étant en proportion inverse des diamètres, doit être très ralentie dans les capillaires, au niveau desquels se font précisément les échanges. Si la vitesse est de 33 millimètres par seconde dans la veine porte, elle est de 22 millimètres dans les branches de bifurcation, de 16 millimètres dans les veines sus-hépatiques, dont le calibre est double, et de 4 à 5 millimètres seulement dans les capillaires, ces chiffres, pris sur le cadavre, n'ayant rien d'absolu.

Quant à la vitesse totale du sang à travers le foie, Rosapelly l'a déterminée par l'introduction,

dans la veine porte, de ferrocyanure de potassium, dont on peut rechercher le passage par la réaction des sels de fer. Sur l'animal vivant, le ferrocyanure commence à passer en deçà du foie au bout de 8 secondes. La quantité éliminée augmente ensuite, atteint un maximum vers la 30e seconde, puis diminue. On ne trouve plus de trace de prussiate au bout d'une minute. Pour que le ferrocyanure, injecté au moyen de circulations artificielles sur un foie séparé, le traverse avec la même vitesse que sur l'organe vivant, il faut faire passer, d'après Rosapelly, 200 centimètres cubes de liquide par minute.

La *pression*, qui règle la marche hydraulique du sang à travers le foie, varie progressivement de la veine porte aux capillaires et à la veine cave.

Dans la veine porte, la pression varie de 7 à 14 millimètres de mercure : elle est de 80 à 100 millimètres dans l'artère hépatique. Enfin dans la veine cave, elle est de 3 à 4 millimètres, variable du reste avec la respiration : à chaque inspiration, la pression devient négative et atteint les chiffres de — 7 et — 8. La compression des organes abdominaux détermine, à ce moment, dans la veine porte, une augmentation de pression, la portant de 14 à 18 millimètres. L'inspiration favorise donc périodiquement le cours du sang porte ; l'effort, l'expiration prolongée en déterminent la stase.

Si, par contre, un obstacle siège sur le système porte, la pression générale du sang peut être diminuée : si, comme l'ont vu Ludwig et Thiry,

Gilbert et Garnier, on inscrit la pression carotidienne, et qu'à un certain moment, on lie la veine porte, on voit la pression générale baisser lentement, puis se relever, la ligature une fois levée.

Cliniquement, d'ailleurs, les cirrhoses veineuses à la phase ascitique s'accompagnent d'une hypotension artérielle qui, elle-même, a pour conséquence la tachycardie et l'oligurie : c'est le *syndrome de l'hypotension sus-hépatique*, en regard duquel se place le syndrome de l'*hypertension portale* marqué par l'ascite, la tuméfaction splénique, le développement de la circulation collatérale, les hémorroïdes, les varices œsophagiennes, les hémorragies gastro-intestinales, et le retard de l'émission des urines (opsiurie).

Un des principaux agents de régulation du débit sanguin par le foie est le *système nerveux vaso-moteur*. Les nerfs vaso-constricteurs viennent du pneumogastrique, les vaso-dilatateurs du sympathique : l'étude en a été faite récemment par Fr. Franck et Hallion, en enregistrant, grâce aux doubles valves d'Hallion et Comte, les variations de volume d'un lobe hépatique. Ils ont vu que, non seulement la compression de la veine porte, mais aussi celle de l'artère hépatique déterminaient immédiatement une diminution considérable de volume du foie. La compression des veines sus-hépatiques, l'insuffisance tricuspidienne expérimentale, provoquent, au contraire, une augmentation rapide.

Les nerfs vaso-constricteurs commencent à se

détacher de la moelle par la 6e paire dorsale : la limite inférieure peut être fixée au niveau de la 2e paire lombaire. L'effet vaso-constricteur hépatique s'exerce également par les deux cordons droit et gauche. Les effets vaso-moteurs du nerf vertébral ou de l'anneau de Vieussens paraissent indirects, le niveau supérieur de ces nerfs ne dépassant pas la hauteur de la 6e paire dorsale.

L'action simultanée des vaso-constricteurs sur les branches intrahépatiques de l'artère hépatique d'une part, de la veine porte de l'autre, se démontre si l'on comprime alternativement l'une et l'autre, ce qui n'empêche pas l'effet vaso-moteur hépatique de continuer à se manifester.

La méthode graphique a permis, d'autre part, de constater un grand nombre d'influences réflexes provenant des autres viscères. Les circulations profondes et superficielles se balancent le plus souvent : il y a vaso-constriction hépatique et pulmonaire, lorsqu'il y a vaso-dilatation superficielle.

Le resserrement réflexe des veines hépatiques, consécutif à l'introduction, dans le réseau porte ou dans le système artériel, de substances étrangères, les maintient en contact avec cet organe et lui permet ainsi d'exercer son rôle antitoxique.

*
* *

B. *Action du foie sur les hématies.* — La couleur du foie, les relations de ses pigments avec l'hémoglobine, indiquent un rôle considérable de cet organe dans la genèse et l'évolution des hématies. En effet, le foie exerce, à leur égard, deux

fonctions inverses : il préside, pour une part différente, suivant les âges et les conditions, à leur création et à leur destruction.

Rôle hématopoiétique. — Ce rôle est surtout développé chez le fœtus : cette fonction, à laquelle se rattache le volume très considérable du foie embryonnaire, a été entrevue par Reichert, par Weber, et étudiée soigneusement par Fahrrer et surtout par Kölliker : de ces travaux résulte la donnée que le foie favorise la multiplication des globules rouges : il transformerait, en hématies, certaines cellules incolores déversées par la veine ombilicale.

Neumann a trouvé, dans le foie et les veines sus-hépatiques, des globules rouges nucléés en beaucoup plus grande abondance que dans la veine porte.

Kölliker, Remak, Foa et Salvioli décrivent, d'autre part, dans le foie du fœtus, une série d'éléments rappelant les cellules de la moelle osseuse.

D'après Luzet, les noyaux des grandes cellules nucléées se segmentent par bourgeonnement et non par karyokinèse, et donnent de petites cellules hyalines qui se déversent dans les vaisseaux, se chargent d'hémoglobine, subissent une multiplication karyokinétique et donnent les globules rouges nucléés.

Van der Stricht, dans un très remarquable mémoire, a étudié à nouveau le rôle du foie embryonnaire dans le développement du sang. Renaut a, d'autre part, complété récemment cette

étude, et est arrivé sensiblement aux mêmes conclusions.

Ces auteurs décrivent surtout, comme organisme hématopoiétique, des cellules vaso-formatives rondes, de grande taille, telles que celles que l'on rencontre à côté des cellules vaso-formatives rameuses dans les taches laiteuses primaires du péritoine. Ces cellules, qui possèdent des mouvements amœboïdes, peuvent être amenées par les vaisseaux, puis émigrer de là dans les travées : elle s'y fixent et donnent, chacune, naissance à un îlot vasculo-sanguin. Ces grandes cellules rondes ont leur noyau beaucoup plus vivement coloré par l'hématoxyline que les cellules hépatiques. Si on fait passer, dans les vaisseaux, un courant d'eau salée, pour en chasser les éléments anatomiques, elles restent en place à l'intérieur des travées (Toldt et Zuckerkand) : elles ne sont donc pas encore en rapport avec les vaisseaux. Ces germes vasculaires donnent, très rapidement, des figures de division, en s'étendant dans les travées hépatiques. Leurs cellules-filles ressemblent aux cellules-mères, mais sont beaucoup plus petites : ce sont les érythroblastes de Löwit, les cellules globuligènes de Malassez. Un grand nombre deviennent des globules rouges nucléés, de tailles diverses. Dans leurs intervalles apparaissent des globules rouges définitifs. Enfin une différenciation pariétale apparaît sur la marge des grands îlots, constituant une lame granuleuse de protoplasma semée de noyaux : c'est, en réalité, un vaisseau embryon-

naire avec ses pointes d'accroissement. D'après Renaut, l'îlot vaso-formatif diffère ici essentiellement de la cellule vaso-formative de l'épiploon, en ce sens que le germe vasculaire, au lieu de se différencier d'emblée, d'une part en une lame pariétale multi-nucléée, d'où partent des pointes d'accroissement, et d'autre part en globules rouges définitifs, se résout d'abord en cellules globuligènes, aux dépens desquelles naissent plus tard des globules définitifs. Le contenu de l'îlot sanguin consiste, dès lors, en du sang mixte. Il renferme une multitude d'érythroblastes en cours de division indirecte; les globules définitifs augmentent rapidement en nombre. Mais il ne comprend pas de globules blancs : ceux-ci n'apparaissent qu'après communication avec les voies vasculaires préexistantes.

Plus ou moins rapidement, les îlots vasculo-sanguins intra-trabéculaires se mettent en communication entre eux et avec les vaisseaux préexistants (Renaut).

Quant aux grosses cellules à noyau bourgeonnant assez analogues à celles de la moelle osseuse et aux cellules géantes à noyaux multiples indiquées par Kölliker, Remak, et qui, d'après Malassez, puis Kuborn, pourraient être l'origine des îlots vaso-formatifs, on devrait, d'après Van der Stricht, Kostanecki et Renaut, les considérer comme étrangères au processus hématopoiétique, et leur donner un rôle modelant de phagocytes, qui s'exercerait en attaquant les travées hépatiques et frayant la route à la vé-

gétation des vaisseaux en voies de croissance. Elles détruisent également, par phagocytose, un grand nombre d'érythroblastes et d'hématies, peuvent même se rencontrer dans l'intérieur des îlots, mais y sont inconstantes ; loin d'avoir un rôle nécessaire dans le processus de formation vasculo-sanguin, elles indiqueraient une destruction de ces îlots vaso-formatifs eux-mêmes.

Nattan-Larrier a, récemment, étudié, à nouveau, l'hématopoïèse hépatique : dès la 3e semaine, dans le foie du fœtus humain, on voit, au milieu des travées de cellules hépatiques, des éléments basophiles caractérisés par leurs gros noyaux clairs à grains de chromatine espacés, et par leur protoplasme prenant, très nettement, les couleurs basophiles. A cette période, ces éléments sont mêlés aux gros globules rouges nucléés primitifs (métrocytes de Van der Stricht). Au 5e mois, on retrouve des basophiles à protoplasme basophile homogène, se rapprochant, soit du type du métrocyte, soit du plasmazelle. La distribution de ces éléments est indépendante de celle des globules rouges nucléés : ils sont au milieu des travées de cellules hépatiques. A cette époque, on trouve également, au milieu des travées, la cellule dite cellule géante du foie (Van der Stricht), ne dépassant pas au maximum le volume de deux cellules hépatiques, avec un seul noyau bourgeonnant : elle n'entre pas en contact avec les îlots de globules rouges nucléés.

Les globules rouges nucléés (mégaloblastes et

normoblastes) n'existeraient pas, pour Nattan-Larrier, en dehors des capillaires du foie et toujours le globule rouge nucléé serait uni au globule rouge ordinaire ; les apparences de cellules globulo-formatrices seraient le plus souvent expliquées par des coupes obliques où le capillaire n'est pas reconnaissable. Mais en différents points, il y aurait des nids de globules rouges nucléés, où l'on rencontrerait même des figures de karyokinèse. Enfin, tandis que basophiles et cellules géantes du foie disparaissent au 9e mois, les globules rouges nucléés persistent et sont capables de réagir à la naissance.

Chez le Cobaye, le foie se conglomère tard. Dans l'éponge hépatique, à la 6e semaine, on trouve flottants les divers éléments du foie : à la naissance, les globules rouges nucléés sont dans de fins capillaires, les basophiles entre les cellules, les cellules géantes éparses dans le tissu hépatique. L'hématopoièse est terminée au 60e jour : on ne trouve plus, alors, que de très rares basophiles, quelques cellules géantes et de très rares globules rouges nucléés.

En résumé, il y aurait au niveau du foie une hématopoièse remarquable, mais s'effectuant dans l'intérieur des vaisseaux ou au niveau des pointes d'accroissement.

Un autre fait intéressant, mis en lumière par Dominici et Nattan-Larrier, est le suivant : Une infection, survenant dans les premiers jours de la vie, détermine une réaction embryonnaire du foie ; on retrouve notamment, non dans les vais-

seaux, mais dans les pointes capillaires, des figures de karyokinèse des globules rouges nucléés et des basophiles. Cet état ne se produit plus, chez le cobaye, 3 jours après la naissance. Mais, même chez l'adulte, dans certains cas d'infection atténuée, notamment tuberculeuse, les globules rouges nucléés apparaissent à nouveau avec une prédominance très nette au niveau du foie, donnant une apparence analogue à celle du foie de fœtus. Ce fait est à rapprocher de celui observé dans les leucémies myélogènes, où les globules rouges nucléés sont prédominants dans le foie, plus abondants dans le foie que dans la rate.

Il serait intéressant de rechercher, dans les cas de régénération rapide du sang d'une part, et dans le cas de régénération du foie de l'autre, si des figures analogues se retrouvent chez les animaux adultes, ou si le rôle hématopoiétique, d'abord diffus et disséminé dans un grand nombre d'organes, est alors définitivement et uniquement concentré dans la moelle des os.

Les recherches relatives à l'hématopoièse hépatique, ayant pour base la comparaison des sangs porte et sus-hépatique, et leur teneur différente en hémoglobine, n'ont pas donné de résultats bien nets. Lehmann avait cru remarquer une plus grande quantité de globules rouges à la sortie du foie : ces éléments lui semblaient plus petits, moins déprimés à leur partie centrale. Pour Cl. Bernard, cette différence morphologique

pouvait tenir à la quantité différente de sucre du sang, l'augmentation relative des hématies s'expliquant naturellement par la concentration du sang, consécutive à la perte de l'eau destinée à la bile.

Pflüger, d'autre part ne constata pas de différence dans la richesse, en hémoglobine, des deux sangs. Malassez, Hirt, Nicolaides constatèrent même un appauvrissement en hémoglobine du sang sus-hépatique.

Cette méthode est peu susceptible de résultats certains : car il se passe, probablement, à ce niveau, deux processus inverses, l'un de formation, l'autre de destruction, qui se compensent l'un l'autre.

Destruction des hématies. — La constatation directe de l'hématolyse est difficile dans un organe aussi complexe et aussi riche en éléments cellulaires que le foie. D'après Kupffer, les cellules étoilées qui appartiennent à la paroi endothéliale des capillaires, incorporent les globules rouges du sang ou leurs débris. Nattan-Larrier a constaté, au niveau du foie du nouveau-né, les formes régressives d'hématies nucléées, signalées par Ehrlich : fonte du noyau dans les grandes hématies ; expulsion du noyau dans les normoblastes. Enfin, dans quelques cas pathologiques chez le nouveau-né, il a trouvé une prédominance marquée de macrophages surchargés de globules rouges, au niveau des capillaires du foie ; les cellules hépatiques

étaient, en même temps, chargées de pigments ferriques.

On possède différentes preuves indirectes de la fonction hématolytique du foie, fournies par le dosage du fer, dans le foie, par la gamme des pigments biliaires dérivant de l'hémoglobine, enfin par l'action, in vitro, de certains composants du foie sur le pouvoir isotonique des globules.

La quantité de fer du foie, et ses variations dans les cas de déglobulisation rapide (toluylendiamine, etc.) seront envisagées à l'étude de la fonction martiale. Disons simplement ici que les résultats obtenus semblent indiquer une destruction globulaire intense à ce niveau.

Les rapports existant entre les pigments sanguins et biliaires seront, d'autre part, étudiés avec la genèse de la bile. Disons, dès maintenant, que la bilirubine provient certainement de l'hémoglobine : si, à un chien porteur d'un fistule biliaire, on injecte, dans une veine, de l'hémoglobine, ou divers poisons destructeurs d'hématies (eau distillée, hydrogène arsenié, toluyl-endiamine, etc.) on constate, avec Tarchanoff, Stadelman, Gorodecki, etc., une augmentation de la bilirubine, surtout si l'hémoglobine est mise progressivement en liberté. D'après Stadelman, la bilirubine de la bile n'augmente guère que 3 à 4 heures après l'injection intraveineuse ou intrapéritonéale, 12 à 14 heures après l'injection sous-cutanée.

Il ne s'agit pas ici d'une simple élimination,

la transformation ayant eu lieu en dehors du foie : car Minkowski et Naunyn ont montré, chez l'oie, qu'après extirpation du foie, les poisons destructeurs de globules rouges ne déterminent plus d'ictère.

C'est donc bien au niveau du foie que se fait la transformation. Si la quantité d'hémoglobine injectée est trop abondante, les pigments sanguins passent directement dans la bile, puis dans l'urine : on a de l'hémoglobinocholie, du moins chez le lapin. Chez le chien, les cellules hépatiques sont beaucoup mieux douées à cet égard, et la quantité d'hémoglobine injectée peut être beaucoup plus grande. Ce passage de l'hémoglobine est noté après intoxication aiguë par la toluyl-endiamine, par l'aniline, l'arsenic, le phosphore. Nous l'avons souvent constaté avec la glycérine chez le lapin, et surtout chez le cobaye. Wertheimer et Mayer ont signalé le même fait chez des chiens soumis au refroidissement : enfin, on connaît, chez l'homme, certaines observations d'hémoglobino cholie avec hémoglobinurie dans la fièvre typhoïde, le charbon, l'asystolie, etc., dans des cas où, probablement, le foie n'accomplit plus l'intégrité de sa tâche.

Mais, si le foie a un rôle dans la transformation chimique des pigments, a-t-il un rôle dans la destruction même des hématies? ou les hématies sont-elles détruites ailleurs, dans la rate notamment, et les éléments libres sont-ils ensuite amenés au foie pour être arrêtés, éliminés ou transformés? Il semble bien que, pour une part,

il en soit aussi, mais que, pour une autre part, l'endothélium vasculaire et les macrophages spécialisés au niveau du foie jouent un rôle dans la captation des hématies altérées. Ce rôle de captation, que nous verrons exister pour les pigments, pour les micro-organismes, ne s'exercerait probablement que vis-à-vis des hématies déjà altérées et insuffisamment résistantes.

* * *

C. *Action du foie sur la fibrine.* — Le foie semble avoir, sur la fibrine, une certaine influence ; mais l'opinion des auteurs à cet égard est très différente. Cette fonction vis-à-vis de la fibrine semble, en effet, être l'une des plus instables et des plus fragiles du foie, et, peut-être, ne s'exerce-t-elle qu'indirectement : aussi les résultats obtenus sont-ils très dissemblables. Lehmann, qui a fait une étude systématique des modifications du sang à travers le foie, a trouvé une absence complète de fibrine dans le sang sus-hépatique.

Claude Bernard, qui relate ces expériences, semble en accepter les conclusions et avoir obtenu les mêmes résultats. Il constate, du reste, que le sang sus-hépatique, privé de fibrine, se coagule néanmoins, et il en tire des conséquences sur l'indépendance des deux phénomènes.

Par contre, d'autres auteurs sont arrivés à des résultats très différents : d'après Colin, la coagulation du sang sus-hépatique se fait nor-

malement, mais avec une plus grande lenteur que celle du sang total.

D'après David, ce n'est pas la fibrine qui manque, mais le fibrin-ferment : en ajoutant de la substance fibrino-plastique au sang sus-hépatique, on obtient un coagulum, plus abondant même qu'avec celui de la veine porte.

Pour Béclard, la fibrine du sang porte présente déjà quelques caractères particuliers : elle n'est pas élastique, ne se prend pas en filaments, mais en petites masses.

Mathews, dans un travail récent, a vu que si, comme l'a montré Dastre, un animal, préalablement saigné, injecté de sang défibriné, refait du fibrinogène, ce fibrinogène n'est produit ni dans les tissus des membres, ni dans la rate, ni dans le pancréas. L'intestin, au contraire, paraît être l'organe, principal producteur de fibrinogène : Mathews admet que ce corps vient de la désintégration des leucocytes au niveau de l'intestin. Il y en aurait donc davantage au niveau du sang porte. Nous rapprocherons simplement ce fait de ceux que nous venons de signaler.

Nous avons, un grand nombre de fois, cherché à contrôler les assertions de Lehmann, auxquelles Claude Bernard semble apporter le poids de son autorité. Les résultats que nous avons obtenus sont assez variables : dans un certain nombre de cas, nous avons trouvé, par battage, une très minime quantité de fibrine dans le sang sus-hépatique. Ce sang se coagulait, pourtant, normalement. Mais le caillot, ainsi produit, avait une

apparence gélatineuse et paraissait se rétracter fort peu. Il était, en grande partie, dépourvu d'élasticité.

Mais, par contre, dans d'autres cas, nous trouvions une quantité de fibrine filamenteuse à peu près normale.

Par conséquent la proportion de fibrine filamenteuse est, tantôt insignifiante, évidemment inférieure à celle du sang normal, tantôt égale à celle du sang de la circulation générale.

Certaines influences semblent agir sur ce phénomène : c'est ainsi qu'après anesthésie par le chloroforme et l'éther, régulièrement, le sang sus-hépatique nous a paru contenir une quantité normale de fibrine, comme si les fonctions possibles d'arrêt du foie vis-à-vis de ce corps, très fragiles, avaient été supprimées momentanément par l'anesthésie.

La question d'alimentation nous a paru jouer un rôle également : les animaux en digestion ont toujours présenté un sang dont on pouvait isoler une certaine quantité de fibrine par battage : ceux chez qui nous n'en avons pas trouvé, étaient, au contraire, à jeun, comme si le foie arrêtait une quantité des albuminoïdes du sang inversement proportionnelle à celle des matériaux fournis par l'alimentation.

On peut se demander, à ce propos, s'il y a identité absolue entre le phénomène même de la coagulation et la formation de filaments de fibrine. Plusieurs faits nous paraissent militer en faveur d'une certaine indépendance entre les deux

phénomènes : nous avons noté bien souvent, en particulier, que du sang, très rapidement coagulable, ne contenait pas une quantité considérable de fibrine, et qu'inversement du sang mal coagulable en contenait beaucoup. Au cours de la pneumonie ou du rhumatisme articulaire aigu notamment, il est facile de constater que la quantité de fibrine est considérable et que, par contre, le sang est généralement moins coagulable qu'à l'état normal. D'autre part, il y a de très grandes différences dans la proportion de fibrine filamenteuse, entre plusieurs sangs se coagulant normalement.

D'après nous, ces différents faits s'expliquent de la façon suivante : la coagulation du sang est liée à la production de fibrine, mais celle-ci ne prend pas forcément la forme filamenteuse ; les filaments de fibrine ont leur signification et leur utilité propre : ils servent à la coaptation des plaies, vasculaires ou autres (fibres synaptiques de Ranvier) ; à la direction et à la nutrition des éléments cellulaires nouveaux (Cornil et Carnot), à l'asepsie du milieu par englobement des micro-organismes ou fixation des toxines (Gilbert et Fournier). Mais la production de filaments de fibrine, n'est pas indispensable à la coagulation ; la fibrine peut se précipiter en petits grains, par un phénomène analogue à celui qui se passe dans la coagulation de la lymphe, du muscle, etc. Or les méthodes d'évaluation de la fibrine, par battage ou par examen microscopique, ne tiennent compte que de la fibrine filamenteuse : de là les

divergences que nous venons de signaler : dans le sang sus-hépatique, il semble y avoir peu de fibrine filamenteuse ; mais on n'a pas le droit d'en conclure à l'absence de fibrine.

*
* *

D. *Action du foie sur la coagulation.* — Si le foie paraît avoir une action sur la fibrine, il a, d'autre part, une action spéciale sur la coagulation, s'exerçant en deux sens différents : il peut être considéré, tour à tour, comme ayant une action coagulante et anticoagulante.

Ces deux propriétés ont été surtout mises en lumière par une série de travaux récents entrepris à l'occasion des propriétés anticoagulantes de la peptone, du sérum d'anguille et des extraits d'organes, etc.

Action coagulante du foie. — Si l'on met, *in vitro*, quelques gouttes d'extraits d'organes, d'extrait de foie en particulier, et qu'on y ajoute du sang normal, on voit que la coagulation est très activée par l'extrait. Ce fait a été vérifié par un grand nombre d'auteurs, par Foa et Pellacani, par Heidenhain, etc. Contejean a montré qu'une série d'extraits d'organes, capables de retarder la coagulation s'ils sont injectés, accélèrent, au contraire, la coagulation *in vitro*.

Wooldridge a montré que les fibrinogènes des tissus (en réalité, des nucléo-albumines) obtenus par macération d'organes (du foie par exemple),

puis décantation, précipitation par l'acide acétique et redissolution, coagulent le sang *in vitro*, et déterminent *in vivo* des thromboses mortelles. A doses moindres, il obtenait, au contraire, un retard ou une absence de coagulation : l'injection d'un petite quantité détermine, non plus des thromboses, mais une remarquable lenteur de la coagulation (une heure et plus). Si l'on injecte une quantité plus grande, on obtient une coagulation intra-vasculaire limitée au territoire porte ; dans les autres vaisseaux, le sang n'est pas coagulé et ne coagule que lentement, *in vitro*. Enfin une grande quantité de la solution (40 centimètres cubes, par exemple) détermine une thrombose occupant tout le système porte, jusqu'au foie, le reste du sang étant liquide et coagulant mal. Il y a, du reste, immunité à la suite d'une première dose.

Pekelharing a montré, également, que les différentes nucléo-albumines produisent, suivant les doses, tantôt une hypercoagulabilité, tantôt une non-coagulabilité du sang.

Athanasiu et Carvallo ont constaté que l'injection d'un extrait de foie, préalablement soumis à une injection de protéoses, provoque, même alors, des coagulations intra-vasculaires.

Mairet et Vires ont également reconnu cette propriété coagulante des extraits hépatiques et vu qu'elle disparaissait par le chauffage.

Ce fait, rapproché de la fréquence des hémorragies dans l'insuffisance hépatique, nous a conduits à utiliser avec succès, en thérapeutique,

l'action hémostatique des extraits de foie ingérés contre diverses sortes d'hémorragies.

Action anticoagulante du foie. — A côté du rôle coagulant du foie, on a pu mettre en lumière, de différentes façons, *une action anticoagulante du foie.*

Dastre, en traitant, par la papaïne, des extraits aqueux de glande hépatique, a réussi à isoler une substance anticoagulante, qui persiste, après destruction, par la chaleur, de la substance coagulante. Il conclut donc à l'existence de deux principes inverses, contenus, tous les deux, dans la cellule hépatique. Cette expérience n'est peut-être pas absolument démonstrative.

Mais le rôle anticoagulant du foie a, surtout, été mis en évidence par les injections de propeptones.

On sait, en effet, depuis Schmidt-Mulheim, Albertoni, Fano, etc., qu'une injection intra-veineuse de propeptone (peptone de Witte) à la dose d'environ 3 décigrammes par kilogramme, rapidement poussée (1-3 minutes), rend le sang du chien et du chat incoagulable. Le lapin, au contraire, est réfractaire.

Cette action doit être attribuée à la production d'une substance anticoagulante. Car le sang peptoné, très peu riche en protéoses, agit, *in vitro,* comme anticoagulant, alors que la solution de protéose elle même est inactive.

D'après Schmidt-Mulheim, Grosjean, Ledoux, ce corps anticoagulant proviendrait de la trans-

formation des protéoses. D'après Fano, il viendrait de la transformation des albumines du sang sous l'influence de la peptone.

Un pas de plus a été fait par Contejean, qui a pu localiser l'origine de cette substance, par des ablations successives d'organes : il a vu que ni les reins, ni le pancréas, ni le corps thyroïde extirpés n'empêchent l'incoagulabilité, après injection de protéoses; que, par contre, la ligature des vaisseaux du foie et de l'intestin, avec exclusion circulatoire de ces organes, entrave absolument le phénomène.

Gley et Pachon localisent uniquement au foie la production de la substance anticoagulante : car l'ablation de ce viscère seul suffit à l'empêcher. Même, en supprimant fonctionnellement le foie par injection d'acide acétique dans le canal cholédoque, ces auteurs constatent que l'injection de propeptone reste inefficace. Les mêmes résultats sont obtenus, par ces auteurs, en pratiquant la ligature des vaisseaux lymphatiques du foie. Ce dernier point est, du reste, contesté, d'après les expériences contradictoires de Contejean, Starling et Delezenne. Peut-être s'agit-il là d'un réflexe nerveux, à rapprocher de l'extirpation des ganglions cœliaques (Contejean) ou de l'injection de cocaïne à leur niveau (Gley et Pachon), opération suffisante pour rendre inefficace une injection de protéose.

Enfin le rôle du foie dans le phénomène a été rendu plus évident encore par une expérience capitale de Delezenne : par circulation artificielle

de protéose dans un foie qui vient d'être isolé de l'organisme, on obtient un liquide à propriétés anticoagulantes. Distribué dans des verres et additionné de sang, il en empêche la coagulation.

L'activité de ce liquide de peptone hépatique est, du reste, variable : le plus souvent, 10 à 20 grammes suffisent pour retarder, pendant 24 heures, la coagulation de 10 centimètres cubes de sang ; du reste, les premières eaux de lavage sont presque uniquement actives, comme si les propriétés du foie, à cet égard, s'épuisaient rapidement. Les liquides sont beaucoup plus actifs chez les animaux à jeun (Delezenne, Athanasiu et Carvallo).

Enfin le liquide de lavage du foie par la solution de peptone agit, *in vitro*, sur le sang de lapin, de chat, de cobaye, de bœuf. Si on l'injecte, par exemple, dans les vaisseaux du lapin, réfractaire à l'action anticoagulante de la propeptone, on provoque, soit un retard de coagulation, soit une absence complète de coagulation. Les injections artificielles de peptone dans les autres viscères ne donnent aucun résultat.

Les protéoses, qui ont servi principalement à l'étude de cette question, ne sont pas les seuls corps à qui l'on reconnaisse semblable propriété.

Mosso a vu que le sang des animaux intoxiqués par le sérum d'anguille, à la dose de $0^{cc},02$ à $0^{cc},03$ par kilogramme, ne coagule pas. Avec une dose inférieure à 0,01, on n'obtient qu'un retard très marqué de la coagulation. Une dose supérieure occasionne la mort rapide. Injecté

dans le tissu cellulaire sous-cutané, le sérum d'anguille n'a pas d'action. Il n'en a pas, non plus, *in vitro,* sur le sang du lapin.

Le plasma de chien, rendu incoagulable par une injection intraveineuse de sérum d'anguille, rend, *in vitro*, le sang incoagulable. Enfin, par circulation artificielle de ce sérum dilué dans le foie, on obtient un liquide de lavage doué de propriétés anticoagulantes. Les autres organes se montrent inactifs. Par contre, après extirpation du foie, l'injection reste sans résultat.

Il en est de même, d'après Heidenheim, de certains extraits d'organes (extraits de muscles d'écrevisse, de corps d'anodontes, de foie et d'intestin de chien) qui peuvent suspendre ou retarder la coagulation du sang et de la lymphe.

De même, Contejean a fait connaître une série d'extraits (foie, intestins, muscles, cerveau, testicule), capables de retarder la coagulation s'ils sont injectés, l'accélérant au contraire *in vitro*.

Delezenne admet que l'agent anticoagulant fabriqué par le foie est le même dans tous les cas, et qu'il doit être rapproché du principe actif contenu dans la sécrétion buccale de la sangsue.

D'après Arthus, au contraire, ces deux substances agissent par des mécanismes différents : l'extrait de sangsue en empêchant la libération de la plasmase, la substance anticoagulante hépatique en modifiant l'équilibre chimique du milieu, en fixant les sels de chaux et, par là, en empêchant la transformation du zymogène en ferment.

Delezenne a fait faire un pas de plus à la

question, en constatant, dans cette action, l'intervention des leucocytes. Sur le foie, préalablement débarrassé par lavage de la totalité de son sang, l'injection artificielle de protéoses reste sans effet ; de même sur les animaux tués par saignée. Mais si on réinjecte la solution de protéose mélangée de sang carotidien ou de lymphe, le phénomène se produit.

Nous connaissons donc trois facteurs indispensables à la production du phénomène : la cellule hépatique, le leucocyte et la protéose. Comment agissent-ils entre eux ?

D'après une théorie de Delezenne, très ingénieuse, les protéoses agiraient, au titre employé, par un pouvoir leucolytique considérable. La destruction des leucocytes mettrait en liberté deux ferments inverses, l'un coagulant, l'autre anticoagulant. Le ferment coagulant serait retenu par le foie, l'action anticoagulante restant seule et sans contrepoids.

Cette théorie est assez séduisante. Mais, comme le remarque Arthus, bien d'autres substances ont un pouvoir leucolytique, au moins aussi intense que la solution de peptone, l'eau distillée par exemple, et ne produisent pourtant pas, par injection, l'incoagulabilité du sang.

On doit remarquer d'autre part, avec Phisalix, que le venin des vipères détermine aussi la production d'une substance anticoagulante ; mais si la peptone vaccine contre une 2[e] injection de peptone, elle ne vaccine pas contre l'action anticoagulante du venin et inversement : la produc-

tion d'une substance anticoagulante n'est donc pas indépendante de l'agent chimique provocateur, et l'on ne peut invoquer, pour unique mécanisme, la mise en liberté d'un ferment leucolytique.

Tout récemment, Delezenne, en vue d'étayer à nouveau sa théorie, a étudié l'action du sérum antileucocytique. En injectant, à un animal d'une autre espèce (chien, canard, cobaye, etc.), des leucocytes séparés du plasma sanguin, ou des extraits d'organes lymphoïdes ou simplement du sérum, Delezenne a obtenu, comme Metschnikoff, et différents autres auteurs, un sérum très toxique pour les leucocytes de l'espèce ayant fourni les leucocytes primitivement injectés. Il a vu, d'autre part, que ce sérum leucolytique avait un pouvoir anticoagulant *in vitro*, coagulant *in vivo*. Ces expériences, encore inachevées, sont intéressantes, d'autant plus que le foie semble jouer, vis-à-vis de ce sérum, le même rôle que vis-à-vis de la propeptone. Mais l'expérience est complexe, et l'argument d'Arthus reste toujours intact : pourquoi les innombrables substances leucolytiques que l'on connaît n'ont-elles pas la même action ?

Il est, quant à présent, impossible d'adopter une opinion absolue. Les deux phénomènes inverses : coagulabilité, incoagulabilité sont-ils dus à deux ferments différents ? Ces deux ferments dérivent-ils des leucocytes, comme le veut Delezenne, ou de la cellule hépatique ? S'agit-il, au contraire, d'une seule substance à action inverse

suivant les doses, obéissant à la grande loi des phénomènes physiologiques : tout agent produisant, à dose croissante, une excitation, puis une paralysie? les expériences de Wooldridge et de Pekelharing sembleraient l'indiquer. S'agit-il, comme le veut Arthus, d'une modification de l'équilibre salin? ou, comme le veut Duclaux, d'actions favorisantes ou contraires sur la thrombose?

Toutes ces hypothèses ne peuvent être que jalonnées actuellement, de même que celle qui rattache ou non, à ces phénomènes de coagulation, la présence ou l'absence de fibrine dont nous avons parlé.

On entrevoit le rapprochement qui s'impose avec le problème des toxines microbiennes et, d'une façon générale, avec tous les ferments. L'immunité spécifique consécutive à une première injection augmente encore la portée de ce rapprochement.

*
* *

E. ***Fonction martiale du foie.*** — Le rôle du foie vis-à-vis du fer est double et participe en même temps, et de son action destructice et réparatrice vis à-vis du sang, et de son action antitoxique et d'accumulation vis-à-vis des métaux.

Le foie accumule, en effet, non seulement le fer de déchet, provenant de la destruction des globules rouges, mais aussi le fer de réserve,

provenant de l'alimentation et destiné à assurer ultérieurement la production de nouvelle hémoglobine, probablement susceptible d'autres fonctions très différentes, mais en tout cas indispensable à la vie.

Nos connaissances à ce sujet ont eu, surtout, pour point de départ l'étude méthodique des réserves de fer chez l'embryon, l'étude pharmacodynamique des médicaments martiaux et enfin l'étude anatomo-pathologique du foie pigmentaire, principalement dans le diabète bronzé.

Réserves de fer chez l'embryon et chez la mère. — Chez l'embryon, les réserves de fer ont été principalement étudiées par Bunge :

Dans une étude très suggestive, ce savant a montré que la composition des cendres d'un lait était exactement proportionnelle à celle des cendres totales du nouveau-né, à qui il était destiné, et qu'elle variait dans le même rapport suivant l'âge du nourrisson. Mais si les éléments minéraux constitutifs du nourrisson lui sont ainsi intégralement fournis par le lait qui l'alimente, une exception a lieu pour le fer ; car le lait en contient très peu et la teneur en fer de ses cendres est six fois plus faible que celle des cendres du nouveau-né. Le fer nécessaire au nourrisson doit donc provenir, non pas de l'alimentation lactée, mais des réserves accumulées pendant la vie intra-utérine. Cette provision initiale s'use sans se renouveler, tant que dure l'alimentation exclusivement lactée.

Sur une portée de jeunes lapins, Bunge a trouvé 18gr,2 de fer, une heure après la naissance, 9gr,9 après 4 jours, 6 grammes après 7 jours, 4gr,8 après 11 jours, etc. D'après Krüger, le foie de l'embryon de veau renferme 10 fois plus de fer que celui de l'animal adulte.

Chez le lapin, Bunge a montré que la réserve de fer est consommée tout entière vers le 26e ou 27e jour. Or c'est précisément à ce moment (3e semaine) que les jeunes lapins ne se contentent plus du lait de la mère et commencent à ingérer des végétaux.

Si, comme l'ont fait Bunge et Häusermann, on prolonge l'alimentation exclusivement lactée chez le jeune chat, pendant un mois après la fin de la période normale d'allaitement, les animaux se développent très mal, et leur sang ne contient plus que 2,2 à 5,9 millions de globules au lieu de 8,1 à 9,7 millions chez les animaux témoins.

La courbe de diminution du fer est donc susceptible d'indiquer exactement à quel moment on doit, chez l'enfant, ne plus se contenter de l'alimentation lactée. Malheureusement, d'après les recherches de Lapicque et Guillemonat, la richesse en fer des foies de fœtus à terme est tout à fait irrégulière, aussi bien chez l'homme que chez le chien et le chat.

Kruger a vu que l'approvisionnement de fer dans les organes, au moment de la gestation, nécessitait des réserves antérieures chez la mère, réserves accumulées, dès avant la grossesse, chez

les femelles (la rate de la vache contenant 5 fois plus de fer que celle du bœuf), diminuant à la fin de la gestation et se reformant après l'accouchement (vache non pleine 2,17; vache à la fin de la gestation 0,43 ; vache 3 semaines après avoir vêlé 0,87 ; bœuf 0,46). Charrin et Levaditi ont vu, récemment, la rate des femelles pleines se colorer en noir par le sulfhydrate d'ammoniaque, d'une façon plus intense que celle des témoins. Il est probable que leurs résultats auraient varié, suivant les différentes époques de la gestation, conformément aux résultats de Kruger.

En dehors de la grossesse au contraire, Lapicque a noté que le foie et la rate étaient plus pauvres en fer chez la femme que chez l'homme.

Le foie participe, mais moins que la rate, à cette accumulation chez la mère. Chez l'embryon, c'est surtout à son niveau que se font les réserves. Lapicque a vu, en effet, que les proportions du fer de la rate augmentaient avec l'âge, alors que celles du foie sont plus fortes chez le jeune que chez l'animal plus âgé. Pour 100 grammes de foie lavé, Lapicque a trouvé : à l'âge de 11 jours 0.2 ; à 21 jours 0,14 ; à trois mois 0,043.

Kruger a trouvé, pour le veau, que, dans les quatre premières semaines, le fer tombe de 180 à 32 milligrammes, et n'est que de 24 milligrammes pour le bœuf.

La fonction martiale du foie a donc, pendant les premiers temps de la vie, une activité toute spéciale, que l'on doit rapprocher de son activité hématopoïétique : si le foie accumule des réserves

de fer à ce moment, c'est qu'il en a besoin pour la création de nouvelles hématies.

Réserves de fer chez l'adulte ; rôle du foie dans la médication martiale. — Mais le rôle de réservoir du foie vis-à-vis du fer est également important chez l'*adulte* et on le met facilement en évidence par l'administration de sels de fer.

En effet, des expériences faites par un grand nombre d'auteurs (Mayer, Lehmann, Becquerel, Hamburger), de celles quantitatives, plus précises, de Woronichin, Dietl, Hamburger, il résulte que, si l'on introduit un excès de sels de fer dans l'organisme, une partie (de 1 à 4,6 pour 100 d'après Jakobj) passe immédiatement dans l'urine. Cette excrétion rénale cesse très rapidement. Dans une expérience de Hamburger où l'on fit absorber 441 milligrammes de fer pendant 9 jours, on constata, dans l'urine, une élimination moyenne de 2 milligrammes par jour pendant 6 jours, soit en tout 12 milligrammes seulement.

L'élimination par le tube digestif est bien plus importante : si la quantité éliminée par la bile est à peine modifiée, fait important sur lequel nous reviendrons, l'élimination par le suc gastrique et l'intestin est considérable : la muqueuse intestinale se recouvre rapidement d'une sécrétion riche en fer. Cette élimination intestinale se fait pendant très longtemps ; elle ne cesse qu'au bout de 20 à 30 jours. Le fer s'est donc accumulé quelque part et ne s'est déversé que pro-

gressivement dans la circulation, puis dans l'intestin. Or, parmi les organes où il s'accumule, le plus important est le foie.

En effet si, avec Jakobj, on pousse une solution de sels de fer dans la jugulaire, les urines se colorent pendant plus de 2 heures avec le sulfure d'ammonium. Mais si l'injection est poussée par la veine mésaraïque, l'élimination du fer est terminée au bout de 45 minutes.

Si, d'autre part, après injection intraveineuse de fer, on analyse le tissu hépatique, après lavage prolongé, on voit, avec Gottlieb, Jakobj, Zalesky, que la quantité de fer est augmentée dans des proportions considérables. D'après Gottlieb, on retrouverait, dans le foie, environ 56 et même 70 pour 100 de la quantité injectée.

Ce fait a été noté de même pour les autres métaux lourds (Pb, Cu, Mn).

Le fer, une fois fixé, n'est plus restitué que lentement et à petites doses au courant sanguin, qui l'élimine surtout par la surface intestinale.

Il est à noter que l'absorption par l'intestin des sels de fer ne détermine aucun des accidents toxiques graves (chute de pression, troubles des mouvements, hémorragies) causés par l'injection intraveineuse de ces mêmes sels. La cause en est probablement dans la rétention du fer par le foie.

Surcharge pigmentaire martiale pathologique. — Un troisième ordre d'arguments, relatifs à la fonction martiale du foie, dérive de l'étude des hépatites pigmentaires.

On connaît, d'une part, dans le paludisme, surtout depuis les travaux de Kelsch et Kiener, l'existence de foies bruns, contenant une grande quantité de pigment.

On connaît d'autre part, depuis Trousseau, l'existence d'une altération bronzée du foie dans certains cas de diabète pigmentaire. Ces cas ont été surtout étudiés par Troisier, Hanot et Chauffard, Auscher, Lapicque, etc.

Enfin l'état pigmentaire du foie a été signalé dans les cirrhoses hypertrophiques alcooliques du foie (Letulle, Gilbert et Grenet), dans la tuberculose pulmonaire et les cachexies (Virchow).

Or il est actuellement démontré que l'état bronzé du foie est dû à la présence de pigment ferrugineux. Gilbert a, le premier, établi la nature ferrugineuse du pigment ocre dans la diabète bronzé. Auscher et Lapicque ont montré qu'il s'agissait d'un hydrate ferrique presque à l'état de pureté. — D'autre part, les travaux de Gilbert, Castaigne et Lereboullet ont montré que, loin d'être altérée en pareil cas, la cellule hépatique est en hyperfonctionnement, sécrète plus de sucre, plus d'urée, etc.

Quel rapport existe-t-il entre l'hyperfonctionnement de la cellule hépatique et sa pigmentation (1)? On pourrait admettre que l'hyperhé-

---

(1) Ces constatations sont à rapprocher des recherches faites par P. Carnot et M[lle] Deflandre, recherches confir-

patie détermine indirectement une désintégration hématique exagérée, origine du pigment ferrique : ce pigment serait fixé de préférence par les cellules les plus actives. On peut se demander aussi, si le fer n'agirait pas directement sur la cellule hépatique pour en surexciter le fonctionnement. Dans cet ordre d'idées, Gilbert et Castaigne ont remarqué que le seul fait de surcharger le foie de pigments par injection intrapéritonéale d'hémoglobine détermine une suractivité de cet organe.

État microchimique du fer hépatique. — Comment et sous quelle forme se fait l'accumulation du fer dans le foie ?

Kunkel rapporte que, si on donne à une souris une alimentation riche en fer minéral, le foie, plongé dans du sulfhydrate d'ammoniaque, se colore en noir au bout de 2 ou 3 heures, tandis que le foie d'un animal témoin se colore à peine dans ces conditions.

---

mées par Lœb, sur la vitalité très particulière que présentent les cellules épidermiques pigmentées : en effet, si l'on greffe de l'épiderme noir sur de la peau blanche, on voit que la greffe noire est en extension rapide et que les cellules pigmentées l'emportent, dans la lutte pour la vie, sur les cellules albinos ; par contre la greffe blanche sur fond noir n'évolue pas. De même, si on provoque, à la limite de territoires blancs et noirs, une rénovation rapide par cautérisation, les cellules pigmentées se multiplient plus rapidement, et la cicatrice est, en grande partie, envahie par l'épiderme noir. La suractivité des cellules pigmentées semble donc un processus général.

Zalesky a démontré, d'autre part, que le foie contient des combinaisons organiques de fer très diverses, se comportant différemment avec les réactifs : les unes paraissent analogues aux albuminates et cèdent facilement leur fer à l'acide chlorhydrique ; les autres sont des nucléones ferrugineuses beaucoup plus résistantes. Les travaux de Bunge sur les nucléoalbumines ferrugineuses, de Marfori et Schmiedeberg sur la ferratine, de Dastre et Floresco sur la ferrine indiquent déjà quelques-uns des composés organiques du fer, encore mal connus et non décelés par les réactifs histochimiques. Aussi les réactions qualitatives et colorées fournissent-elles, de ce fait, des indications qui diffèrent très sensiblement de celles obtenues par dosage, après calcination.

Les réactions microchimiques, obtenues avec le sulfhydrate d'ammoniaque ou le ferrocyanure, insuffisantes au point de vue quantitatif, donnent néanmoins quelques renseignements sur l'état anatomique des réserves de fer : tandis que certains composés ferriques colorent les coupes d'une façon diffuse, certains autres sont contenus dans le foie sous forme de granules intracellulaires. Certaines de ces granulations pigmentaires (pigment ocre) sont principalement constituées par un hydrate ferrique presque pur (Auscher et Lapicque). Elles existent souvent sur des foies normaux riches en réserves de fer, ou à la suite d'absorption de ferrugineux. Elles sont plus développées encore dans certaines pigmentations

pathologiques du foie, au cours du diabète bronzé, des cirrhoses pigmentaires, paludéennes, alcooliques, tuberculeuses, etc.

Il y a donc des réserves d'hydrate ferrique faciles à déceler par les réactifs microchimiques, et d'autres réserves constituées par des combinaisons organiques du fer, qui ne peuvent être décelées sous le microscope et qui ne sont mises en évidence que par dosage après calcination.

Rôle physiologique de la fonction martiale du foie. — Quel rôle peut-on attribuer à la fonction martiale du foie ?

Il semble que le foie accumule et tienne en réserves une partie du fer nécessaire à l'organisme entier ; une autre partie est accumulée dans la rate et la moelle des os :

De ce fer, une certaine quantité est en relations directes avec l'hématopoièse et l'hématolyse.

Il est, en effet, intéressant de constater que la bilirubine ne contient pas de fer ; que, par conséquent, dans la transformation de l'hémoglobine en bilirubine, le sel de fer est mis en liberté. Il y a donc là une source d'origine du fer dans le foie.

La quantité de fer en rapport avec l'hématolyse hépatique est en partie représentée par le chiffre de fer contenu dans la bile. Car la quantité de fer, minime du reste, éliminée par la bile, est à peu près constante et n'augmente guère par injection ou ingestion de fer.

Dans l'expérience de Hamburger, que nous avons citée, un chien prit, en 12 jours, 180 milligrammes de fer; on trouva : dans l'urine 38,4 ; dans les fèces 136,3; dans la bile 1,8 seulement. D'après Buckheim et Mayer, Novi, Jakobj, la proportion de fer de la bile dépasse à peine, après injection de fer, les limites physiologiques. Cette quantité de fer contenue dans la bile est, probablement, en relation avec la rénovation globulaire et accompagne les transformations pigmentaires de l'hémoglobine en bilirubine. Elle fixe, dans la fonction martiale du foie, la part exacte des transformations hématiques.

Inversement le fer hépatique peut contribuer à la formation de nouvelle hémoglobine. Chez le nouveau-né en particulier, nous avons vu des réserves de fer coexister avec la période active d'hématopoièse hépatique. Les réserves de fer existent surtout dans les différents organes hématopoiétiques.

Mais une grande partie des réserves martiales est indépendante de la rénovation sanguine, et est, probablement, en relation avec une fonction propre du fer sur l'activité des échanges (Dastre).

Cette décomposition de la fonction martiale en deux facteurs est particulièrement évidente chez certains animaux inférieurs (Céphalopodes), chez lesquels le sang contient du cuivre (hémocyanine) et non du fer : pourtant, chez eux aussi, le foie accumule encore des réserves ferrugineuses considérables, qui ne peuvent avoir aucun rôle hématique.

Ce rôle du fer sur l'activité vitale est encore très peu connu ; mais on connaît bien, depuis quelques années, la part importante des éléments minéraux dans les manifestations vitales ou diastasiques : rôle du manganèse sur la laccase (Bertrand), rôle de la chaux sur la thrombase, etc. Le fer joue peut-être vis-à-vis des phénomènes chimiques de la vie cellulaire un rôle analogue, qui expliquerait à la fois sa présence dans le squelette de l'hémoglobine et dans le tissu du foie.

ACTION DU FOIE SUR LES SUBSTANCES ASSIMILABLES APPORTÉES PAR LE SANG

(Rôle alimentaire du foie).

Le foie joue le rôle de régulateur sanguin, non seulement vis-à-vis des éléments propres du sang (hématies, fibrine, ferments coagulants, etc.), mais aussi vis-à-vis des substances étrangères dont il s'est chargé, principalement au niveau de l'intestin.

Le rôle du foie vis-à-vis de ces substances est, du reste, différent, suivant qu'elles sont assimilables ou non. Nous examinerons successivement ces deux cas.

Sur les substances assimilables ou alimentaires, l'action du foie est très importante ; il suffit, pour s'en convaincre, de se rappeler l'expérience de Voit qui, chez un chat mort d'inanition, trouva le foie diminué de 53,7 pour 100 de son poids, alors que la perte de poids des muscles était de 30,5 pour 100, celle du sang de 27 pour 100, celle des intestins, du pancréas, du poumon de 17 pour 100 ; enfin celle du cerveau de 3,2 et celle du cœur de 2 pour 100 seulement.

Inversement, on sait que le foie augmente de volume après un copieux repas.

Ce rôle alimentaire du foie s'exerce principalement sur les sucres, et aussi, quoique d'une façon moins nette, sur les albuminoïdes et les graisses. Le foie peut les accumuler ou les transformer. Dans le 1er cas, il sert de réservoir nutritif, de garde-manger ; il emmagasine l'excédent d'apport, et le garde, en proportionnant le débit aux nécessités de l'organisme.

Dans le 2e cas, il joue le rôle de commutateur, et transforme, l'une dans l'autre, les diverses classes d'aliments et de réserves.

Nous étudierons successivement l'action du foie sur les sucres, puis sur les graisses et les albuminoïdes, et enfin son rôle probable dans la transmutation réciproque de ces différentes substances alimentaires.

*
* *

A. *Action du foie sur les sucres. Fonction glycogénique du foie.*

Pour se rendre compte de l'action du foie vis-à-vis des sucres, on peut, d'une part, comparer la teneur en sucre du sang porte et du sang sus-hépatique. On peut, d'autre part, constater, dans le foie lui-même, une certaine quantité d'hydrates de carbone, en étudier la provenance et les variations.

Les résultats, obtenus par ces deux méthodes, doivent concorder et se compléter réciproquement.

Comparaison de la teneur en sucre du sang, à l'entrée et à la sortie du foie. — La première méthode a été employée successivement par différents auteurs ; elle a donné les chiffres les plus différents ; ce qui se comprend, puisque le foie, organe régulateur, tantôt reçoit beaucoup de sucre et l'accumule, tantôt en reçoit peu et vide ses réserves. Les chiffres de sucre des sangs porte et sus-hépatique varient donc essentiellement, suivant les périodes de charge ou d'alimentation d'une part, et, d'autre part, suivant les périodes de décharge ou de combustion musculaire.

C'est ainsi que Seegen a trouvé, dans la veine porte, 0,119 pour 100 de sucre, et dans la veine sus-hépatique 0,23, soit une quantité presque double. Tout récemment, Seegen a repris ses anciennes expériences, en évitant tout traumatisme abdominal ; à l'aide d'une sonde introduite par la veine fémorale, il recueille le sang pur de la veine hépatique : la teneur en sucre, dans une expérience, par exemple, était, pour la veine porte 0,127 et pour la veine hépatique 0,488. Von Mehring, au contraire, a trouvé plus de sucre dans la veine porte que dans les veines hépatiques ; Pavy, Abeles y constatent des quantités à peu près égales.

Cl. Bernard, en analysant le phénomène, avait déjà reconnu l'importance de la charge alimentaire : il avait reconnu qu'en dehors des périodes digestives, le sang sus-hépatique est le plus sucré, et que sa teneur en glucose est sensible-

ment constante. Le sang porte, au contraire, a une teneur en sucre essentiellement variable suivant l'alimentation.

Pour Cl. Bernard, le rôle du foie était d'uniformiser le débit de sucre pour des apports très différents.

Mais si le débit du sucre, livré par le foie au sang efférent, est peu influencé par l'apport de matériaux hydrocarbonés, il est, par contre, assez notablement variable, suivant les besoins de l'économie; à ce point de vue, deux ordres de phénomènes ont été surtout étudiés : le travail musculaire et le refroidissement, qui augmentent les combustions, et, par là même, déterminent la sortie, hors du foie, d'une quantité de sucre équivalente.

« La production de la chaleur et du travail mécanique est si bien liée, dans l'économie animale, à la fonction glycogénique et à la combustion de la glycose, que le foie verse cette substance plus abondamment dans le sang quand un ou plusieurs appareils d'organes fonctionnent activement » (Chauveau et Kaufmann).

Cette évacuation des réserves hépatiques, destinée à maintenir constante la teneur, en sucre, du sang circulant, est bien indiquée par une expérience de Bock et Hoffmann qui, après ligature de la veine porte, chez le lapin, trouvent, dans le sang général, une proportion de sucre normale, tandis qu'après ligature de la veine sus-hépatique, on trouve au bout de 30 minutes une proportion de 0,2 au lieu de 0,7 pour 100, et,

qu'au bout de 40 minutes on n'en trouve plus du tout.

Les résultats obtenus par la comparaison des deux sangs sont intéressants et indiquent le sens général du phénomène ; mais pratiquement, cette méthode, d'une exécution pénible, est sujette à de grosses causes d'erreur. En effet, pour recueillir le sang porte, il faut faire une laparotomie, ligaturer la veine, ou, du moins, en modifier le débit. Pour recueillir le sang sus-hépatique, exactement au même moment, il faut, ou ponctionner la veine, ou guider une sonde par la jugulaire interne, la veine cave inférieure et les affluents sus-hépatiques. Or ces manœuvres seules modifient le cours et la composition du sang. C'est ainsi que, dans des expériences comparatives, Abeles obtint, à une première prise de sang sus-hépatique, 0,112 pour 100 de sucre et, quelques minutes après, à une deuxième, puis une troisième prise, 0,15 et même 1,86 pour 100, c'est-à-dire une quantité de sucre 16 fois plus forte. La méthode est donc, par elle-même, défectueuse (1).

Elle démontre, simplement, que, *lorsqu'il arrive beaucoup de sucre au foie, l'excédent s'y arrête, et qu'inversement, lorsque les dépenses sont exagérées, le foie déverse, au profit des organes de combustion, une plus grande quantité de sucre.*

---

(1) Nous avons vu que Seegen a évité, tout récemment, une partie de ces causes d'erreur.

Variations des quantités de sucre du foie ; glycogène. — Ces données générales doivent être contrôlées par l'étude de la teneur du foie en hydrates de carbone. Il semblerait, en effet, que l'on doive retrouver dans le foie, en plus ou en moins suivant les périodes, la quantité de sucre représentant les écarts constatés entre les sangs porte et sus-hépatique.

Il n'en est rien : lorsque l'on recherche la quantité de glucose contenue dans le foie, on trouve seulement des quantités minimes. Le sucre ne s'immobilise donc pas dans le foie sous la forme de glucose.

Nous en avons, du reste, une autre preuve : en effet la quantité du sucre hépatique augmente beaucoup après la mort de l'organe :

Si l'on fait le dosage, aussitôt après extirpation du foie, on ne trouve que des traces de sucre, inférieures même aux chiffres de 2 à 3 pour 1 000 donnés par Cl. Bernard, de 5 à 6 pour 1 000 donnés par Seegen. Pavy trouve, en effet, seulement 0,2 à 0,6 pour 1 000. Girard, plus récemment, obtient le même résultat (0,5 pour 1 000).

Mais si le dosage est fait quelque temps après la mort, les chiffres de glucose croissent rapidement ; au bout de 9 minutes, on en trouve environ 4 fois plus, au bout de 25 minutes 12 fois plus. Seegen trouve une augmentation, surtout marquée dans la première heure ; puis le sucre augmente lentement ; l'accroissement ultérieur est à peine sensible.

Cette production de sucre est arrêtée, lorsqu'on projette le foie dans l'eau bouillante ou dans l'alcool, ou lorsque l'organe est maintenu dans la glace.

Ce fait, rapproché du rapport des sucres porte et sus-hépatique, prouve que, s'il y a accumulation du sucre dans le foie, celle-ci s'accompagne d'une transformation, réversible, de ce sucre en un autre corps, qui en dérive, mais qui peut se transformer, à nouveau, en sucre, pendant la vie, ou pendant les premières heures de l'altération cadavérique.

Cl. Bernard, frappé des analogies des cellules animale et végétale, compara à l'amidon, réserve végétale du sucre, ce nouveau corps, réserve animale du sucre : il réussit à l'isoler chimiquement en même temps que Hansen, et le nomma *glycogène*. Depuis, le glycogène a été trouvé dans les muscles et dans beaucoup d'autres organes, surtout dans les tissus à rénovation rapide, ayant besoin d'une réserve alimentaire toute prête, accumulée sur place, chez l'embryon (Cl. Bernard, Rouget), dans les néoplasmes (Brault), etc.

Le glycogène est donc, avec la graisse, une forme ordinaire des réserves alimentaires ; c'est l'aliment le plus maniable et le plus facilement disponible : on le trouve un peu dans tous les tissus. Mais, comme l'avait vu Cl. Bernard, le rôle du foie, dans cette mutation des sucres et cette régularisation de leur débit, est d'une importance absolument prépondérante.

Préparation et dosage du glycogène. — Pour préparer le glycogène, on prend un foie sur lequel on arrête instantanément toute vie par projection dans l'eau bouillante. Après 10 minutes, on écrase complètement, et on épuise par l'eau, sur un linge, jusqu'à ce que le liquide sorte clair. On concentre ; on filtre ; puis on précipite par l'alcool. Enfin on lave le précipité à l'alcool et à l'éther.

Pour se débarrasser plus complètement des albuminoïdes, on peut ne pas se contenter de leur précipitation par la chaleur et additionner les eaux de lavage de réactif de Tanret ; le liquide filtré est alors traité par l'alcool.

Pour enlever une certaine quantité de gélatine, on peut additionner de potasse et porter à ébullition. On peut aussi, suivant le procédé de Trillat, additionner de formol qui rend la gélatine insoluble.

Enfin les solutions peuvent être décolorées, avant le traitement par l'alcool, au moyen de noir animal.

Le *glycogène* est une poudre blanche, amorphe, facilement soluble dans l'eau, qu'il rend opalescente, ne dialysant pas, insoluble dans l'alcool.

Il précipite par le tanin, la chaux, la baryte, l'acétate basique de plomb.

Il ne réduit pas les liqueurs cupro-potassiques.

Son réactif le plus employé, pouvant être utilisé en micro-chimie, sur les coupes histologiques, est l'iode en solution alcoolique ou iodurée. Le glycogène prend alors, à l'intérieur même des

cellules, un teinte brun-acajon, caractéristique.

Plusieurs procédés de dosage peuvent être employés : le *procédé de dosage de Brücke-Külz* consiste à épuiser le foie broyé dans l'eau bouillante pendant plusieurs heures. On précipite ensuite les albuminoïdes par un mélange d'acide chlorhydrique et d'iodure double de mercure et de potassium. Puis on filtre et on lave, très soigneusement, le précipité. Les filtrats, qui contiennent le glycogène, sont réunis, concentrés, additionnés d'alcool fort qui précipite le glycogène ; on recueille ce précipité ; on le lave, trois ou quatre fois, très minutiensement à l'alcool et à l'éther ; on le dessèche, on le pèse. Les lavages sont longs, pénibles et nécessitent 500 à 600 centimètres cubes d'alcool fort ; la méthode nécessite plusieurs jours. Mais les résultats en sont très exacts.

Le *procédé de Frankel* est beaucoup plus rapide ; il est, du reste, également très exact. Il consiste à projeter le foie dans de l'acide trichloracétique à 4 pour 100 et à le broyer rapidement avec du sable ; les albuminoïdes sont ainsi entièrement précipités par l'acide trichloracétique ; le glycogène est dissous. On filtre, on lave, très soigneusement, à différentes reprises (5 fois), le précipité qu'on exprime à la presse ; les eaux de lavage sont rassemblées et contiennent le glycogène.

Nous avons imaginé un autre procédé que nous indiquons, surtout parce qu'il est très simple et très rapide : on projette le foie dans l'alcool

bouillant qui dissout le sucre, coagule l'albumine et précipite le glycogène. On a ainsi, dans l'alcool de lavage, la totalité du sucre du foie. Lorsque l'alcool de lavage ne réduit plus, on reprend par l'eau bouillante et on épuise très soigneusement et très complètement le tissu ; ce temps est le plus délicat ; l'eau de lavage est rassemblée, concentrée et contient le glycogène ; on l'additionne d'acide chlorhydrique, et on met en tube clos, dans un bain d'huile, ou plus simplement à l'autoclave, sous une pression de 2 atmosphères, pendant 3 heures ; le glycogène est transformé en sucre que l'on dose par la liqueur de Fehling.

Variations des quantités de glycogène du foie. — Si le glycogène est bien la forme de réserve du sucre, on doit trouver une augmentation de cette substance, après une alimentation copieuse, une diminution après un effort dynamique ou calorifique, une diminution également au cours des transformations cadavériques.

L'expérience vérifie ces trois déductions théoriques.

Variations du glycogène suivant l'alimentation. — Lorsqu'on soumet un animal à l'inanition, la quantité de glycogène du foie diminue progressivement et devient nulle.

Chez le lapin, elle disparaît parfois déjà après 2 jours de jeûne (Luchsinger) ; le plus souvent elle met 4 à 8 jours à disparaître. Chez le pi-

geon, deux jours suffisent généralement. Chez le chien, les réserves glycogéniques ne sont épuisées qu'au bout de 3 semaines environ. Chez la grenouille en activité, pendant l'été, le glycogène disparaît après 2 à 6 semaines d'inanition (Dewewre); chez la grenouille à nutrition ralentie, en hiver, le glycogène diminue beaucoup plus lentement encore.

Inversement, après ingestion d'aliments, on voit croître la quantité du glycogène hépatique. Si à un animal à jeun, dont le foie ne contient plus de glycogène, on injecte une solution de glucose par les veines périphériques, une partie de ce sucre passe dans l'urine, une autre partie se brûle, une troisième partie restitue du glycogène au foie. Si l'injection est poussée par la veine porte, on n'obtient pas de glycosurie, et la charge glycogénique du foie est immédiate. La seule condition est, suivant Cl. Bernard, de se servir de solutions étendues, et de les pousser très lentement (Cl. Bernard, Schöpffer.)

Enfin la circulation artificielle, dans le foie isolé, d'une solution de sucre, provoque la formation de glycogène. (Luchsinger.)

Les autres hydrates de carbone produisent un résultat variable. Carl Voit a systématiquement étudié leur transformation :

Les uns sont directement transformés en glycogène par la cellule hépatique : dextrose, lévulose.

D'autres doivent subir une action inversive dans l'intestin : saccharose, maltose.

Enfin d'autres sucres ne peuvent pas se trans-

former directement en glycogène : lactose, galactose (1).

Nous verrons, plus loin, que d'autres substances encore, graisses ou albuminoïdes, peuvent également augmenter la quantité de glycogène du foie.

Variations du glycogène suivant les dépenses dynamiques et calorifiques. — On a pu vérifier également, non plus l'influence de l'apport alimentaire, mais celle, inverse, de la consommation générale des tissus sur la quantité de glycogène hépatique. Tandis que l'une en provoque l'augmentation, l'autre en provoque la diminution.

C'est ainsi qu'agit l'exercice musculaire : Kulz a montré qu'un exercice musculaire violent peut dissiper, en quelques heures, la plus grande partie du glycogène musculaire et la presque totalité du glycogène hépatique.

Le tétanos musculaire, provoqué, soit par l'électricité, soit par la strychnine, soit par la toxine tétanique, agit de même, par les mouvements désordonnés qu'il provoque.

La paralysie musculaire due, soit à l'anesthésie, soit à la section de la moelle, provoque, au contraire (Nebelthau), une augmentation du glycogène hépatique.

La combustion, nécessitée par l'entretien de la

(1) Tout récemment, Weinland a montré que, chez le lapin, le galactose ingéré peut produire du glycogène hépatique.

constante thermique, produit également la diminution des réserves glycogéniques. Un animal refroidi perd son glycogène : Claude Bernard expose deux cobayes à l'action du froid pendant une heure et demie ; l'un d'eux étant alors sacrifié, son foie ne contient plus de glycogène : l'autre se réchauffe et le glycogène se reproduit progressivement.

De même, toute maladie fébrile, provoquant une dépense anormale de combustible, est accompagnée d'une diminution de glycogène (Cl. Bernard, Bouley). Mais les conditions deviennent ici plus complexes.

Tout récemment, Cavazzani, pour étudier les rapports de la thermogenèse hépatique et de la glycogenèse, empoisonna des chiens avec de l'acide prussique et nota la température d'une part, la quantité de glycogène hépatique de l'autre. Tant que la température du foie continue à s'élever, la quantité de glycose formée augmente ; lorsqu'il ne se forme plus de glycose, il ne se produit plus de chaleur. La quantité de chaleur développée est proportionnelle à la quantité de glycose nouvellement formée.

Variations de glycogène par formation cadavérique de sucre. — Enfin, on a pu établir un parallélisme entre la formation cadavérique du sucre et la diminution du glycogène hépatique : le sucre augmente, en même temps que le glycogène diminue : il se forme donc à ses dépens.

Par contre, il peut arriver que, même après

complète putréfaction, la quantité de glycogène du foie reste à peu près constante : dans ce cas, il ne se produit pas de sucre dans le foie. Dans une expérience de Paul Bert (chien mort de péritonite), le glycogène ne se transforma pas pendant plusieurs jours, malgré la putréfaction.

Mécanisme de la transformation réciproque du sucre et du glycogène. — Quelles influences agissent pour transformer, d'une part, le glucose en glycogène et d'autre part le glycogène en sucre ?

Transformation du glycogène en glucose. — *In vitro*, la transformation chimique du glycogène en glucose est facile à réaliser : il suffit de faire bouillir, pendant un certain temps, une solution de glycogène, acidulée par HCl, pour obtenir cette transformation : pour que la transformation soit totale, il est nécessaire de chauffer plusieurs heures, en tubes scellés sous une pression de 2 ou 3 atmosphères ou simplement à l'autoclave à 120° environ. L'acide nitrique ne produit pas cette transformation et donne, soit de l'acide oxalique, soit un composé nitré détonant.

In vivo, ces transformations, dans les deux sens, sont réalisées très simplement, et très fréquemment, à la température du corps, c'est-à-dire beaucoup plus pratiquement que nous ne pouvons le faire chimiquement. Mais nous connaissons mal le mécanisme intime de cette action.

La transformation du glycogène en sucre peut

résulter d'une série d'actions : les ferments diastasiques de la salive, du suc pancréatique, saccharifient le glycogène : mais à la vérité, d'après Musculus et von Mehring, il se formerait alors, non pas du sucre, mais un mélange de maltose et d'α-dextrine. Presque tous les tissus de l'économie peuvent accomplir cette transformation : il suffit de mettre un fragment d'un tissu quelconque (muscle, rein, cerveau, intestin) dans une solution de glycogène pour voir rapidement la solution s'éclaircir et réduire la liqueur de Fehling (Lepine, von Wittich). Seegen et Kratschmer ont montré que tous les corps albuminoïdes, pourvu qu'ils soient solubles dans l'eau, saccharifient le glycogène. Mais ces expériences n'étaient peut-être pas aseptiques.

Enfin, les micro-organismes de la putréfaction semblent jouer, à cet égard, un rôle très différent suivant l'espèce microbienne (Salmon).

Il s'agit donc là d'une propriété saccharifiante très générale, et s'effectuant dans le sens du dégagement d'énergie. L'hypothèse d'un ferment est très séduisante. Les recherches de Salkowski montrent que la chaleur, l'alcool arrêtent l'action diastasique. Arthus et Huber opérant sur des foies conservés par le fluorure de sodium, ont pu extraire ce ferment. Enfin, tout récemment, Permilleux a utilisé, pour la préparation du ferment amylolytique du foie, la méthode de R. Dubois, que Dastre appelle la dialyse chloroformique : en suspendant un morceau de foie au-dessus de vapeurs chloroformiques et recueillant

le liquide exsudé, on voit que ce liquide agit sur l'empois d'amidon pour le transformer en sucre.

Transformation du glucose en glycogène. — Cette transformation nécessite une dépense d'énergie ; d'autre part, elle est difficile à réaliser artificiellement. Cl. Bernard supposait, là encore, l'existence d'un ferment, que ni ses recherches ni celles de Dastre et des autres auteurs, n'ont pu parvenir à démontrer. Il est possible que l'activité vivante de la cellule hépatique joue un rôle dans cette transformation. L'une des transformations, celle de dégagement d'énergie, facile à réaliser, est de nature diastasique ; mais l'autre, qui nécessite un travail, doit, ou bien emprunter de l'énergie à un acte chimique inverse, ou bien rester sous la dépendance de l'activité protoplasmique, source d'énergie par ailleurs (1).

Ce fait est appuyé par la constatation que le glycogène peut dériver de beaucoup d'autres substances (albumines, graisses) et que le sens de sa transformation spontanée se fait toujours vers le sucre, c'est-à-dire vers le dégagement d'énergie.

---

(1) Rappelons cependant les toutes récentes et très intéressantes recherches de Hill et d'Hanriot sur les doubles actions réversibles d'un même ferment (action de la maltase sur la glucose, action de la lipase sur les graisses). Peut-être, s'agit-il ici d'un phénomène analogue, et la double transformation réciproque du glucose et du glycogène est-elle produite par un même ferment, agissant dans des conditions différentes.

*
* *

B. *Action du foie sur les graisses.*

Le rôle alimentaire du foie vis-à-vis des graisses est triple : il peut les accumuler, les transformer et les éliminer : cette question est, du reste, encore mal élucidée. Le foie ne joue pas, en effet, vis-à-vis des graisses, un rôle prépondérant aussi net que vis-à-vis des sucres : la mise en réserve des graisses est diffuse dans tout l'organisme, et le véritable dépôt des graisses est le tissu mésodermique sous-cutané, l'épiploon, la moelle des os, etc.

D'autre part, la majorité des graisses émulsionnées est absorbée par les chylifères : elle évite donc le foie. Seule la graisse décomposée dans l'intestin en savons et glycérine et recombinée au delà de la paroi, prend la voie porte et se trouve en contact avec la cellule hépatique. Le rôle restreint du foie est, néanmoins, assez net pour mériter l'attention.

a. *La graisse est arrêtée par le foie.* — Drosdoff a comparé la proportion de graisse des sangs porte et sus-hépatique : il a trouvé 5,04 pour 1 000 dans le premier et 0,84 dans le second : même en admettant qu'il s'agisse ici d'un cas exceptionnel, le rôle du foie n'en serait pas moins très considérable.

D'autre part, on sait que, pendant la période

digestive, le foie arrête les graisses : car, sur des coupes du foie d'un animal en digestion, on note, après action de l'acide osmique, une grande accumulation de gouttelettes graisseuses à la périphérie du lobule. Sur des chiens nourris avec de l'huile de foie de morue, Frerichs a vu les cellules hépatiques se transformer en véritables vésicules adipeuses.

Nous avons, récemment, fait quelques recherches expérimentales à ce sujet : nous injections par la veine porte, chez des lapins, des cobayes et des chiens, une certaine quantité d'huile finement émulsionnée (par addition d'une légère proportion de bile ou de carbonate de soude.)

Nos animaux étaient sacrifiés en série, de quelques minutes à quelques jours après l'injection.

Lorsque l'injection a été copieuse, le foie apparaît congestionné, luisant à la coupe, et laisse sourdre, à la surface de section, un liquide huileux tachant le papier et surnageant sur l'eau. L'huile a donc été retenue en masse par le foie.

Si l'on injecte, par une veine mésaraïque, une certaine quantité de lait, cet organe, après quelques heures, et même au bout de trois ou quatre jours, laisse écouler, à la coupe, un liquide blanc, opalescent, qui contient les graisses émulsionnées du lait : on voit ainsi sourdre le lait accumulé dans le foie. Il en est de même lorsqu'on injecte du beurre liquéfié.

Lorsque les quantités de graisse ou d'huile injectées sont faibles, on peut suivre, au microscope, les transformations des corpuscules

graisseux. On voit alors, après fixation de petits fragments par l'acide osmique, les gouttelettes graisseuses retenues dans les capillaires, s'attarder, en longeant les parois vasculaires, et parfois tapis-

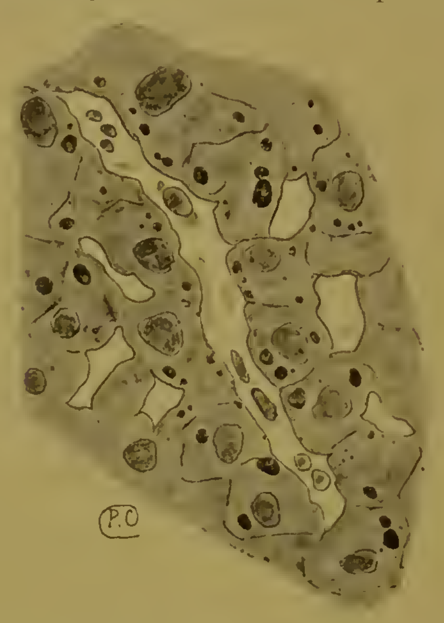


Fig. 24. — *Absorption des graisses par le foie* (Gilbert et Carnot). Les cellules hépatiques contiennent, à la suite d'une injection intra-veineuse d'huile émulsionnée, une plus ou moins grande quantité de gouttelettes graisseuses, colorées en noir par la réduction de l'acide osmique.

ser celles-ci d'une lame mince ininterrompue. Puis on voit, très nettement, de fins corpuscules graisseux à l'intérieur des cellules endothéliales ; celles-ci en sont, parfois, absolument bourrées ; enfin, au bout de quelques heures, des goutte-

lettes de graisse, toujours très fines, apparaissent dans les cellules hépatiques ; elles augmentent progressivement de nombre et se fusionnent alors, en constituant des masses de plus en plus considérables.

Cette localisation cellulaire des graisses dure un temps variable, suivant la quantité injectée ; puis on voit, après quelques jours, le volume et le nombre des grains noirs diminuer, et finalement, on n'en retrouve plus, après 10 jours environ, que quelques-uns, en train de disparaître à leur tour. A ce moment, nous avons vainement cherché, par l'iode, à mettre en lumière une augmentation de glycogène, produite aux dépens des graisses disparues.

Non seulement la graisse émulsionnée est arrêtée par le foie et absorbée par les cellules endothéliales, puis par les cellules hépatiques ; mais aussi les éléments de décomposition des graisses y sont également fixés.

Nous avons fait, avec les savons, des injections analogues et recherché la graisse, par l'acide osmique, dans les cellules hépatiques. Nous avons en partie retrouvé les mêmes faits.

L'action du foie sur les savons résulte des expériences de Munk : l'injection intraveineuse de savons tue le lapin à la dose de $0^{gr},07$ par kilogramme, de $0^{gr},14$ si l'on fait la respiration artificielle. Par la veine porte au contraire, la dose mortelle est de 2 1/2 à 5 fois plus considérable ce qui prouve bien le rôle d'arrêt du foie à leur égard.

b. *La graisse est accumulée par le foie.* — Le foie accumule donc les graisses qui lui parviennent par le sang porte. Généralement, elles se transforment, et on ne les retrouve plus, après quelques jours, au niveau du foie; les réserves se font alors dans le tissu conjonctif. Au contraire, lorsque l'organisme a besoin d'une provision de graisse mobile et circulante, on en retrouve une provision dans le foie, en gouttelettes, autour du centre lobulaire sus-hépatique. C'est ainsi que, pendant la grossesse et la lactation, les cellules centrales du lobule sont infiltrées de graisse (Ranvier, de Sinety).

Chez un grand nombre d'animaux, on voit s'accumuler, dans le foie, des réserves de graisse qui subviendront à leur nutrition pendant l'hiver (1). Chez les poissons, le foie est imprégné de matières grasses (huile de foie de morue); cet organe peut même avoir, à certaine époque, l'aspect d'une masse uniquement graisseuse : tel est, par exemple, le foie de la loche, véritable corps adipeux. Dans l'engraissement des volailles, la masse de graisse accumulée dans le foie est parfois énorme, et l'on connaît, à ce sujet, l'industrie des foies gras; la graisse du foie dérive probablement, pour une part, d'autres matériaux que de la

(1) Dastre a, tout récemment, signalé la présence, presque exclusive, et l'abondance des graisses dans le foie des crustacés : 6 grammes de foie desséché contiennent 2gr,98 de graisse chez le crabe, 3gr,04 chez la langouste; les autres tissus n'en contiennent pas.

graisse ingérée ; une oie forme, d'après Boussingault, 17 grammes de graisse par jour, avec des aliments autres que la graisse.

Pendant la vie intra-utérine et aussitôt après la naissance, le foie est normalement surchargé de graisse. Il en est ainsi chez le cobaye, et aussi chez l'homme. A cette période il est aussi surchargé de glycogène : toutes les réserves alimentaires sont donc prévues dans le foie pour assurer la vie, si défectueuse, des premiers jours. Le glycogène est surtout péri-sus-hépatique et la graisse péri-portale (Nattan-Larrier). Dans les quelques jours qui suivent la naissance, la graisse disparaît entièrement et le foie devient encore plus riche en glycogène. Pour Nattan-Larrier, il s'agirait d'une transformation de la graisse en glycogène. Il semble y avoir une corrélation étroite entre l'activité de la cellule hépatique, caractérisée histologiquement par la réaction ergastoplasmique, et l'accumulation, à son niveau, des réserves glycogéniques et graisseuses.

Enfin on connaît, chez l'homme adulte, la fréquence des surcharges et infiltrations graisseuses du foie. Dans les états pathologiques, à la suite de la dégénérescence et de l'infiltration graisseuses du foie, on voit, après action de l'acide osmique, des cellules bourrées de points noirs, représentant la graisse ou la lécithine, qui, dans ce cas, dérivent évidemment d'autres substances que les graisses ; tels sont principalement les foies des buveurs, des tuberculeux, des intoxi-

qués (phosphore, etc.). L'alcoolisme, incriminé trop exclusivement par Lancereaux, et la tuberculose, incriminée trop exclusivement par Hanot, sont, souvent associées, les causes morbides les plus fréquentes de la dégénérescence graisseuse du foie.

c. *La graisse est éliminée par le foie.* — Une certaine quantité de graisse est éliminée en nature et se retrouve dans la bile ; c'est ainsi que, dans nos expériences, principalement chez le chien, à la suite d'injection veineuse d'huile émulsionnée, nous trouvions la paroi de la vésicule biliaire infiltrée de graisse ; les cellules épithéliales étaient pleines de granulations noires, et la bile elle-même contenait une faible quantité de matière huileuse. Rosenberg a noté qu'après un repas riche en corps gras, la bile éliminait une petite partie de la graisse alimentaire. On sait qu'un des traitements les plus répandus de la lithiase biliaire consiste dans l'ingestion d'huile, ce qui s'explique en partie par son élimination biliaire. Normalement, du reste, la bile contient, en dissolution, de l'oléine, de la palmitine, de la stéarine, de la myristine (Lassar, Cohn) et les savons correspondants. Chez le porc, on trouve plus de 2 pour 100 de graisses dans la bile.

d. *La graisse est transformée dans le foie.* — Nous étudierons, plus loin, cette question. Disons simplement que, d'une part, la graisse absorbée se transforme (nous l'avons vue dispa-

raître, histologiquement, après quelques jours), et que, d'autre part, les autres substances, albumines, sucres, se transforment en graisse. Pöhl a insisté sur l'oxydation énergique des graisses dans le foie.

*
* *

C. *Action du foie sur les albuminoïdes.*

L'action du foie sur les albuminoïdes est très mal connue ; pourtant les albumines, absorbées par le réseau porte, sont, en grande partie, arrêtées et transformées par le foie.

Cl. Bernard, ayant injecté de l'albumine d'œuf dans la veine jugulaire d'un lapin, la retrouva dans l'urine. Mais il vit que si on l'introduit par la veine porte, elle ne passe plus dans l'urine : « le passage par le tissu du foie suffit pour opérer une modification nécessaire à l'assimilation de la matière albumineuse ».

Ch. Bouchard a observé le même fait avec la caséine : après injection de cette substance par la veine jugulaire, on trouve, dans l'urine, de la caséine et de l'albumine ; après injection porte, on ne trouve qu'une certaine quantité d'albumine ; la caséine au niveau du foie s'est donc transformée en albumine imparfaite, éliminée par l'urine.

L'action du foie sur les peptones a été bien étudiée, surtout en vue de provoquer l'incoagulabilité du sang ; pourtant on a noté, accessoirement, certains faits. Ainsi la peptone,

injectée à dose modérée par le système porte, ne passe pas dans l'urine ; même à doses massives, on n'en trouve dans l'urine qu'une assez faible quantité, comme nous avons eu occasion de le vérifier. Bouchard et Roger ont montré que le foie arrête la peptone et la transforme en albumine parfaite ; car l'injection par la veine jugulaire donne de la peptonurie et de l'albuminurie ; l'injection par la veine porte ne produit pas le même effet.

Plotz et Gyergyai, par des circulations artificielles, ont constaté que les peptones disparaissent en traversant certains tissus ou certaines glandes, notamment le foie. Pour Seegen elles se transforment en sucre ; pour Arthaud et Butte en fibrinogène.

Les peptones ont, en tous cas, sur les cellules hépatiques, une action considérable, et semblent en exciter le fonctionnement ; elles augmentent, notamment, le pouvoir d'arrêt du foie vis-à-vis du sucre (Gilbert et Carnot).

Enfin, par leur passage à travers le foie, elles rendent le sang incoagulable, suivant un mécanisme que nous avons déjà discuté.

Nous avons également parlé de l'action, assez peu connue, du foie sur le fibrinogène et la fibrine ; la fibrine est souvent, comme l'ont vu Lehmann et Cl. Bernard, en minime quantité, dans le sang sus-hépatique.

En résumé, le foie paraît avoir une action nette d'arrêt et de transformation sur un grand nombre d'albuminoïdes.

*
* *

D. *Rôle du foie dans la transmutation des substances alimentaires.*

Si le foie joue un rôle considérable, et bien démontré actuellement, dans l'accumulation et la mise en réserve des différentes catégories d'aliments, il est très vraisemblable aussi qu'il aide à la transmutation réciproque de ces substances et qu'il fabrique notamment du sucre aux dépens des albuminoïdes et des graisses. des graisses aux dépens des albuminoïdes, etc. Cette fonction du foie a été mise en lumière par Claude Bernard ; mais elle nécessite encore bien des recherches, avant que le mécanisme chimique en soit élucidé.

a. *Formation du sucre aux dépens des albuminoïdes.* — L'expérience fondamentale, souvent répétée, est la suivante : Claude Bernard nourrit exclusivement un chien avec de la fibrine et de la viande maigre bouillie ; il trouve néanmoins, dans le foie, au bout d'un certain temps, une quantité normale de glycogène.

Cette expérience fut répétée par Wolffberg, Naunyn et surtout par Kultz, qui élimina les moindres causes d'erreur, en débarrassant complètement la viande de sucre par une macération prolongée ; les animaux, soumis à un jeûne préalable, puis nourris avec de la fibrine, de la caséine, de l'albumine du sérum, du blanc d'œuf,

avaient, dans tous ces cas, une quantité de glycogène hépatique normale (1).

L'expérience de Von Mering est particulièrement démonstrative; il laisse jeûner deux gros chiens pendant 21 jours; puis il donne à l'un d'eux de la fibrine exempte d'hydrates de carbone et sacrifie les deux chiens 6 heures après. Le foie de l'animal, nourri avec de la fibrine 6 heures auparavant, renfermait 13^{gr},3 de glycogène; celui du témoin n'en contenait que 0^{gr},48.

Afanassieff, il est vrai, a constaté, chez un chien nourri exclusivement de fibrine et de graisse, que les cellules hépatiques avaient l'aspect général des cellules d'un animal inanitié. Elles sont néanmoins plus grosses, leur noyau plus volumineux; les mailles du réseau protoplasmique, plus larges, contiennent de fines granulations. Ces granulations ne peuvent être colorées en brun par l'iode. Pourtant, si le glycogène du foie paraît absent, le sang de l'animal, nourri exclusivement de viande, contient une proportion de sucre normale. On pourrait donc penser que la transformation, en sucre, des albumines se fait directement, sans passer par la formation de glycogène, contrairement à l'opinion de Claude Bernard.

Les expériences, faites sur les diabétiques, sont

(1) Récemment Schœndorff, a nourri des grenouilles exclusivement avec de la caséine, sans pouvoir constater une augmentation de glycogène.

plus concluantes encore ; certains diabétiques, même strictement soumis au régime carné, continuent à excréter du sucre en grandes proportions. Kulz et Naunyn ont constaté que l'ingestion de caséine ou de viande en excès augmente la glycosurie. Nous avons constaté, de même, que, chez les individus présentant de la glycosurie alimentaire, un fort repas composé de viandes et de peptones suffisait pour faire apparaître la glycosurie.

De Renzi et Reale ont pu, chez des diabétiques qui, grâce au régime, ne présentaient plus de glycosurie, la faire réapparaître par ingestion de nucléine. Par les courants de haute fréquence, qui augmentent la désassimilation de la nucléine, ils ont pu provoquer également la glycosurie, en même temps que s'élevait le chiffre de l'acide urique dans l'urine.

Bien d'autres expériences démontrent cette transformation, qu'elle ait lieu, ou non, au niveau du foie ; on sait, d'après les expériences de Minkowski, que, chez le chien dépancréatisé, on constate la transformation en sucre de 45 à 60 pour 100 de l'albumine qu'il désassimile.

Il en est de même pour la glycosurie phloridzique, qu'on l'interprète par un excès de perméabilité rénale au sucre, comme le fait Minkowski, ou par la formation même de sucre au niveau du rein.

Comment se fait cette transformation ? Ch. Bouchard, partant de la formule de constitution de l'albumine donnée par A. Gautier, calcule qu'une molécule d'albumine donne, en se dédou-

blant, cinq molécules de glycogène qui, en s'hydratant, fournissent cinq molécules de glucose. En poids, le rendement maximum prévu sera de 55gr,8 de glucose pour 100 grammes d'albumine. En conséquence, on devra trouver, pour un diabétique au régime carné, le rapport urinaire maximum de 3gr,7 de glucose pour 1 gramme d'azote. Or chez les chiens dépancréatisés, Minkowski a trouvé le rapport de 2gr,6 de sucre pour 1 d'azote urinaire. Dans le diabète phloridzique, les chiffres de sucre sont plus élevés encore et atteignent, pour Mehring, le rapport de 1 à 33.

Par quels intermédiaires se font ces transformations ? Chimiquement, on obtient des hydrates de carbone ou des glycosamines par dédoublement de la molécule albuminoïde, aux dépens des gélatines (Gerhardt), des glycoprotéides (mucine notamment), de la nucléine, de l'albumine d'œuf (Krawkow) et du jaune d'œuf (Seemann, Blumenthal et Mayer).

Parmi les produits de dédoublement des albuminoïdes pouvant donner des hydrates de carbone, nous citerons aussi la leucine : Cohn, récemment, a vu que l'ingestion de leucine augmente, d'une façon certaine, le glycogène du foie.

Enfin, par traitement de la jécorine, substance isolée du foie par Drechsel, mais qui se retrouve en moindres proportions dans d'autres organes, on a pu obtenir un hydrate de carbone qui, d'après Manasse, ne serait autre que du glucose.

Seegen a démontré qu'il y avait formation

directe de sucre dans le foie aux dépens des peptones : l'ingestion de peptones augmente, en effet, la quantité de sucre.

Seegen avait même cru obtenir du sucre par simple digestion, in vitro, de peptone avec le tissu hépatique broyé. Mais ce résultat n'est pas admis par Lépine.

De nouvelles expériences préciseront, probablement, davantage le rôle propre du foie dans la transformation des albumines en sucre.

b. *Formation du sucre aux dépens des graisses.* — Cette transformation est très probable, et semble résulter des expériences de Seegen, de Chauveau, de Rumpf. Contejean, Hartogh et Schumm l'admettent, en particulier, pour la glycosurie phloridzique. Mais d'après Bouchard et Desgrez, elle n'aurait pas lieu au niveau du foie.

Seegen a vu qu'après une alimentation grasse, prolongée 3 à 4 jours, le foie est plus riche en sucre : en mettant un fragment de foie en présence de graisse et d'un peu de sang, il a vu se former du sucre dans le mélange ; mais cette expérience devrait être confirmée.

Il se passerait probablement, dans le foie, un processus analogue à celui que l'on connaît bien, dans le règne végétal, pour les graisses oléagineuses, qui se transforment en amidon et en sucre. Théoriquement, il suffirait de 50 grammes de graisse pour 100 grammes de sucre, tandis que 300 grammes de viande seraient nécessaires à la même transformation.

Les expériences de Nasse semblent prouver que la consommation des graisses se fait surtout dans le foie : cet auteur pense que le foie détruit cette graisse, et même que c'est au niveau du foie que se détruit la graisse venue du tissu adipeux.

Tout récemment, MM. Bouchard et Desgrez ont reconnu expérimentalement que le glycogène hépatique provient de la transformation, par le foie, des hydrates de carbone alimentaires, et de la destruction de l'albumine, tandis que le glycogène musculaire provient de l'oxydation incomplète de la graisse, et, accessoirement, du sucre sanguin :

Si l'inanition fait tomber le glycogène d'un kilogramme de foie de $66^{gr},30$ à $29^{gr},54$, l'alimentation copieuse par la graisse, succédant à l'inanition, abaisse encore le chiffre du glycogène à $1^{gr},67$ comme si l'inanition continuait: la graisse ne paraît donc pas augmenter le glycogène du foie.

Mais si l'inanition fait tomber le glycogène d'un kilogramme de muscle, de $4^{gr},20$ à $2^{gr},28$, l'alimentation copieuse par la graisse, succédant à l'inanition, relève le chiffre du glycogène musculaire à $3^{gr},13$: la graisse est donc bien transformée en glycogène dans les muscles, mais ne paraît pas l'être dans le foie.

A propos d'autres recherches, nous avons consigné le fait suivant, que nous rapprocherons du précédent : lorsqu'on injecte, dans la veine porte, une certaine quantité d'huile émulsionnée, on

retrouve une certaine quantité de gouttelettes graisseuses teintes par l'acide osmique, dans les vaisseaux, puis dans les cellules hépatiques : mais sur les coupes, le glycogène de la cellule hépatique ne nous a pas paru augmenté, même lorsque les gouttelettes graisseuses intra-cellulaires étaient en voie de résorption.

Chez le nouveau-né, cette transformation paraît plus probable : en effet, Nattan-Larrier a constaté que la graisse avait, à la naissance, une topographie péri-portale, le glycogène une topographie péri-sus-hépatique : dans les premiers jours après la naissance, la graisse diminue très brusquement et est nettement remplacée, *in situ*, par des gouttelettes de glycogène. Il semble donc y avoir eu transformation directe chez le nouveau-né. Mais on sait que la physiologie du foie, chez l'embryon, est assez différente de celle de l'adulte.

c. *Transformation des albuminoïdes en graisse.* — La production des graisses aux dépens des albuminoïdes a été étudiée au niveau du foie dans différentes conditions. Mais elle est principalement nette dans les cas de dégénérescence graisseuse du foie.

On sait que, dans l'ictère grave, dans la fièvre jaune, dans l'intoxication alcoolique aiguë, dans l'intoxication phosphorée surtout, le foie est, en quelques jours, transformé en une masse adipeuse.

Une démonstration d'ordre expérimental est

donnée par les dégénérescences aiguës phosphorées, produites, chez le chien, après un jeûne de douze à vingt jours (Bauer). A la vue et au toucher, les sections de l'organe paraissent jaunes, luisantes, onctueuses et rendent translucide une feuille de papier. Sur les coupes, presque toutes les cellules hépatiques sont transformées en gouttelettes de graisse, plus ou moins grosses, teintes en noir par l'acide osmique. Cette graisse, ainsi produite au niveau du foie pendant une période de jeûne, provient certainement de la transmutation des albuminoïdes. Des travaux récents faisaient penser que le corps ainsi formé dans la dégénérescence graisseuse du foie était, non de la graisse, mais de la lécithine. Mais nous nous sommes assurés, dans un cas récent, que l'extrait éthéré ne contenait pas de phosphore : il n'y a donc pas de lécithines dans la dégénérescence graisseuse du foie (Carnot et Albarry). En aucun organe d'ailleurs, la dégénérescence graisseuse ne prend autant d'extension qu'au niveau du foie.

Pettenkofer et Voit, nourrissant un chat exclusivement avec de la viande dégraissée, ont constaté que tout l'azote de cette viande se retrouvait dans l'urine, alors qu'une partie du carbone était retenue par l'organisme. Or, cette quantité de carbone correspondrait à 100 grammes de glycogène, quantité invraisemblable d'après eux : une partie de ce carbone doit donc être retenue sous forme de graisse.

Une démonstration indirecte est également donnée par le fait, actuellement prouvé, de la

transformation des albumines en sucres et des sucres en graisses, comme nous allons le voir.

d. *Transformation des hydrates de carbone en graisse.* — On sait que, chez des chiens nourris exclusivement de féculents, Cl. Bernard trouva de grandes quantités de graisse dans le foie, tandis qu'il n'en trouvait presque pas chez les animaux soumis au régime azoté.

Boussingault et Persoz trouvèrent qu'une oie formait, par jour, 17 grammes de graisse avec des éléments autres que les aliments gras. Ces observations ont été répétées, avec une grande précision, par Schultz, Soxhlet, Munk, Tscherwinsky et par Maissl et Strohmer. Tscherwinsky nourrit un porcelet, pendant quatre mois, avec de l'orge de composition connue : la quantité de graisse gagnée par l'animal fut de $7^{kgr},9$, dont 5 kilogrammes, au moins, venaient certainement des matières amylacées de l'alimentation : il s'agit là d'un processus assez général, nullement localisé d'un façon exclusive au niveau du foie.

La part de l'organe hépatique est beaucoup plus nette dans la genèse de la graisse déterminée par la préparation spéciale à laquelle on soumet les oies destinées à la fabrication des foies gras.

Il semble que, d'une façon générale, la transformation en graisse ne se fait que pour les aliments surnuméraires, une fois seulement que les besoins de l'organisme sont complètement remplis et les réserves en hydrates de carbone large-

ment assurées. Après l'inanition, les réserves glycogéniques du foie se constituent d'abord jusqu'à saturation, puis l'accumulation se continue sous forme de graisse, partie directement, partie par transformation du sucre en graisse.

D'après Hanriot, l'assimilation des sucres commencerait, au contraire, par une transformation en graisse, ainsi que l'indiquent les coefficients respiratoires.

Quant à la transformation finale des sucres et des graisses en albumine, elle exige l'introduction de composés azotés ; il s'agit alors d'une opération de synthèse plus complexe, mais qui se produit évidemment dans toute cellule vivante.

Malgré l'obscurité dont sont encore entourées ces très importantes questions, on voit donc que le rôle du foie est, ici encore, de premier ordre, sinon exclusif, et que cet organe complète, par la transmutation des aliments, son rôle de réservoir et de laboratoire nutritif.

ACTION DU FOIE SUR LES SUBSTANCES NON ASSIMILABLES AMENÉES PAR LE SANG

(*Rôle dépurateur du foie.*)

Le rôle du foie vis-à-vis des substances alimentaires est, ainsi que nous l'avons vu, un rôle de régulation, par transformation et par mise en réserve.

Vis-à-vis des substances non assimilables, le foie se comporte de même : il les fixe, les accumule ou les transforme : il peut aussi les éliminer par la bile.

Mais si le mécanisme est le même, le but physiologique est tout différent : le rôle du foie consiste, vis-à-vis des corps étrangers, à en débarrasser l'économie, ou du moins à neutraliser leur action nocive :

α. Le foie peut, en effet, transformer des produits toxiques en produits inoffensifs : il peut faire de l'urée aux dépens des produits de désassimilation des albuminoïdes : il peut sulfo-conjuguer les phénols, etc.

β. Par un autre mécanisme, le foie peut filtrer, arrêter et éliminer, par la bile, d'autres substances,

plus ou moins toxiques : matières colorantes, couleurs d'aniline, chlorophylle, pigments de la bile elle-même, et aussi certains métaux tels que le mercure, le plomb, etc.

γ. Enfin certaines substances sont arrêtées et emmagasinées par le foie, soustraites ainsi à la circulation : le foie est alors une véritable glande d'accumulation, comme certains organes excréteurs bien connus des animaux inférieurs : tel est le cas pour un grand nombre de métaux lourds, d'alcaloïdes, etc. Tel est aussi le cas pour les corps étrangers insolubles, les pigments et les micro-organismes.

Bien que ces différents mécanismes (transformation, élimination, accumulation), puissent se passer simultanément vis-à-vis d'un même corps, nous étudierons successivement un exemple où prédomine chacun d'eux.

*
* *

A. *Rôle dépurateur par transformation.*

(*Fonction uropoiétique, etc.*)

Le foie débarrasse l'économie d'un certain nombre de substances en leur faisant subir une transformation chimique : nous prendrons pour exemple la fonction mieux étudiée à cet égard : la fonction uropoiétique.

Fonction uropoiétique du foie. — Depuis longtemps, on a reconnu le rôle du foie dans la formation de l'urée.

Fourcroy et Vauquelin, dès 1803, Meissner surtout, en 1864, avaient appelé l'attention sur cette importante fonction hépatique.

Depuis, les travaux se sont multipliés, fournissant des arguments d'ordre clinique, d'ordre physiologique et d'ordre chimique :

α. Arguments cliniques. — La quantité d'urée, trouvée dans l'urine, varie suivant l'état pathologique du foie : elle diminue considérablement lorsque cet organe est malade.

Charcot, Brouardel, Lécorché, Murchison, etc., en ont rapporté de très nombreux exemples.

La quantité d'urée variant beaucoup suivant l'alimentation, l'état fébrile, etc., ces recherches gagnent en précision, lorsqu'on envisage, non plus le chiffre total de l'urée, mais le rapport entre l'Az de l'urée et l'Az total.

Or, ce rapport est très notablement diminué dans les maladies du foie.

C'est ainsi qu'Hallervorden rapporte plusieurs cas de cirrhose avec diminution d'urée et augmentation sensible d'ammoniaque dans les urines. Stadelmann rapporte, également, des cas d'hépatite interstitielle, de cirrhose atrophique, de cancer, de dégénérescence amyloïde du foie, avec diminution d'urée et augmentation d'ammoniaque. Schrœder montre qu'à l'état normal la quantité d'ammoniaque excrétée étant, en 24 heures, de 0,4 à 0,9, elle augmente, dans la cirrhose atrophique, jusqu'à 2^{gr},5.

Actuellement, ainsi que nous le verrons par

la suite, l'hypoazoturie est un des signes les meilleurs et les plus constants de l'insuffisance hépatique.

β. Arguments expérimentaux. — Von Meister a vu que, à la suite de la résection étendue du foie, la quantité d'urée diminue, ainsi que son rapport à l'azote total ; elle remonte à mesure que se régénère l'organe.

Une brusque diminution de l'urée se produit aussi, lorsqu'on provoque la dégénérescence aiguë du foie par le phosphore, ou par injection intracanaliculaire d'acide acétique.

D'après les recherches de Cyon, le sang sus-hépatique est plus riche en urée que le sang porte : dans une expérience, par exemple, il y avait $0^{gr},09$ d'urée dans 100 centimètres cubes de sang porte ; $0^{gr},14$ dans 100 centimètres cubes de sang sus-hépatique. Dans une autre expérience, le chiffre d'urée s'éleva, après traversée du foie, de $0^{gr},08$ à $0^{gr},14$.

γ. Arguments chimiques. — Le rôle du foie semble s'exercer indépendamment de la vie cellulaire : ainsi, Stolnikow obtient, par électrisation d'un mélange de foie et de sang, une grande quantité d'urée.

Mais la démonstration capitale de ce fait a été donnée par Ch. Richet. Ce savant extirpe un foie, en prélève une partie pour l'analyse et conserve l'autre, aseptiquement, dans un enrobement de paraffine. Ce deuxième lot est analysé après

quelques jours. Or, on y trouve régulièrement plus d'urée que dans le foie frais. Cet organe a donc continué à sécréter de l'urée, même après la mort.

Par conséquent, il faut faire intervenir ici autre chose que l'activité protoplasmique de la cellule hépatique, et considérer l'uréopoïèse comme un phénomène chimique, indépendant de la vie, probablement lié à l'existence d'un ferment d'origine hépatique.

Schwartz a obtenu les mêmes résultats.

L'existence de ce ferment uropoïétique qui n'était, jusque-là, que probable, a été complètement démontrée dans un récent travail où Ch. Richet reprend, avec Chassevant, ses précédentes expériences : en effet, il y est démontré que :

1° Le foie, séparé du corps, produit une petite quantité d'urée ;

2° Un extrait aqueux de cet organe, macéré et filtré, possède les mêmes propriétés ;

3° Chauffé à 100°, cet extrait devient inactif ;

4° Précipité par l'alcool, il devient inactif également : le précipité par l'alcool, isolé, puis redissous dans l'eau, a la même propriété que l'extrait total, quoique avec une activité très inférieure.

Toutes ces qualités sont celles attribuées aux corps, bien énigmatiques encore, que l'on désigne

---

(1) O. Lœwi soutient que le corps formé dans ce processus, n'est pas de l'urée, mais un corps azoté cristallisable voisin de l'urée.

sous le nom de ferments : il semble donc que l'on puisse admettre l'existence, dans le tissu hépatique, d'un ferment uropoiétique.

Enfin, Richet et Chassevant ont démontré que ce ferment que l'on peut isoler des foies de chien, de lapin, d'homme, fait, au contraire, défaut dans le foie des oiseaux, du canard en particulier : or les oiseaux excrètent de l'acide urique, mais n'excrètent pas d'urée. L'absence d'uropoièse chez l'oiseau, coïncidant avec l'absence du ferment de Richet, est encore un argument important en faveur de l'origine diastasique de l'urée.

Origine chimique de l'urée hépatique. — Peut-on approfondir davantage le mécanisme de la formation de l'urée, et savoir aux dépens de quels corps elle se constitue ? A ce sujet, deux théories sont en présence, appuyées, chacune, par un ensemble important de faits :

α. Dans la première théorie, *l'urée provient des sels ammoniacaux.*

Pour Knieriem, chez l'homme et chez le chien, l'ingestion de chlorhydrate d'ammoniaque augmente l'excrétion d'urée. Salkowski obtint chez le lapin, le même résultat, mais échoua chez l'homme et chez le chien, ce qui tient à l'acidité du suc gastrique et à la non neutralisation de son acide chlorhydrique. Walter et Coranda ont, en effet, montré que la présence d'acide chlorhydrique empêche la formation normale d'urée et augmente l'excrétion d'ammo-

niaque. Au contraire, chez les mêmes animaux, Schmiedeberg obtint une augmentation d'urée, en substituant, au chlorhydrate, du carbonate d'ammoniaque.

Schrœder, surtout, obtint, dans ce sens, des résultats très intéressants : il fit circuler artificiellement, à travers différents organes extirpés du corps, des solutions de carbonate ou de lactate d'ammoniaque. Or on constate que de l'urée s'est produite aux dépens des sels d'ammoniaque, dans la traversée du foie et seulement à ce niveau. Les circulations artificielles à travers les autres organes n'ont donné naissance à aucune trace d'urée : on peut notamment faire passer, pendant quatre heures, une solution de carbonate ou de lactate d'ammoniaque à travers le rein ou à travers le train postérieur de l'animal, sans observer aucune formation nouvelle d'urée. Au contraire, après circulation trans-hépatique, la quantité d'urée double ou triple. Si le liquide ne contient pas de carbonate ou de lactate d'ammoniaque, il n'y a aucune augmentation. Salomon a répété, sur le chien et sur le mouton, les expériences de Schroëder et confirmé ses résultats.

On peut remarquer, d'autre part, avec Roger, que la toxicité des sels ammoniacaux diminue très notablement à travers le foie.

Pourtant, in vitro, le ferment de Richet et Chassevant n'agit pas sur les sels ammoniacaux : si donc il y a formation d'urée aux dépens des sels ammoniacaux, ce n'est pas par l'intermédiaire de ce ferment ; d'autres expériences sont

encore nécessaires pour élucider le rôle direct ou indirect des sels ammoniacaux dans la production d'urée.

β. Dans la deuxième théorie, *l'urée résulte de la décomposition de corps plus complexes dérivés eux-mêmes des albuminoïdes :* Elle se formerait aux dépens des acides amidés, aux dépens de la xanthine, de l'hypoxanthine, de l'acide urique, etc.

Frérichs avait déjà noté que, dans les cas pathologiques d'insuffisance hépatique, on voyait augmenter, dans l'urine, la leucine, la tyrosine, en même temps que diminuait l'urée.

L'ingestion de ces différents corps augmente la quantité d'urée : telles les ingestions de glycocolle (Salkowski), de leucine (Schultzen et Nencki), d'acide aspartique (Knieriem), de sarcine, d'alanine (Salkowski), d'acide prussique (Zabelin). Enfin d'après Schultzen et Nencki, d'après Salkowski, d'après Hoppe-Seyler, l'acide cyanique se fixerait sur certains acides amidés pour donner des acides uramidiques, qui seraient, en réalité, des urées substituées.

Richet et Chassevant ont pu produire de l'urée au moyen de leur ferment, aux dépens de plusieurs de ces corps, aux dépens de l'acide urique notamment.

Il semble donc bien que l'urée, qui certainement dérive des albuminoïdes et qui en chiffre, pour ainsi dire, dans l'urine, la consommation, provient directement, dans le foie, des

matériaux de leur désassimilation (leucine, tyrosine, acide urique, etc.).

Mais il est possible, conformément aux recherches de Schrœder, qu'une certaine quantité d'urée, se produise aussi aux dépens de l'ammoniaque et de l'acide carbonique, avec élimination d'eau. Si le premier processus peut être reproduit in vitro, et semble de nature diastasique, le deuxième nécessite, peut-être, l'intervention de la cellule vivante : en tous cas, le ferment de Richet ne le détermine pas in vitro.

Cette synthèse serait plus simple encore, dans les cas où l'urée dériverait de la leucine ou du glycocolle, qui ne contiennent qu'un atome d'azote au lieu de deux.

Utilité antitoxique de l'uropoïèse. — Si l'on peut admettre, à la fois, la formation d'urée aux dépens, et de l'ammoniaque, et des produits de décomposition des albumines, (acide urique, xanthine, etc.), on est assez mal fixé sur l'importance réciproque de ces deux processus :

Pour Bunge, la production de l'urée aux dépens de l'ammoniaque est, peut-être, restreinte aux petites quantités d'ammoniaque venant des décompositions microbiennes dans le tube digestif. Pour l'école de Saint Pétersbourg, Nencki, Pawlow, Zaleski, ce phénomène serait beaucoup plus général. La veine porte et l'artère hépatique apportent au foie des quantités d'ammoniaque beaucoup plus considérables qu'on ne l'aurait pensé, environ 6^{mgr},6 pour 100 centimètres

cubes de sang : le sang sus-hépatique n'en contient plus que $1^{mgr},4$. On peut calculer, d'après la vitesse de la circulation à travers le foie, que, chez un chien de 9 kilogrammes, cet organe retient, dans les 10 heures consécutives aux repas, environ $4^{gr},73$ d'ammoniaque venant du tube digestif et correspondant à $8^{gr},3$ d'urée.

Or, ammoniaque, leucine, hypoxanthine, acide urique, glycocolle sont des corps de toxicité beaucoup plus forte que l'urée. Cette dernière substance est au contraire peu toxique. D'après Bouchard en effet, l'urée est 40 fois moins toxique que les sels ammoniacaux ; elle a des propriétés diurétiques considérables : c'est, d'après Bouchard, un véritable diurétique physiologique ; elle a donc un rôle propre et utile.

En résumé, le foie a transformé des produits toxiques en matériaux inoffensifs et même utiles : il semble prouvé, d'une part, que le foie forme de l'urée, non toxique et diurétique, aux dépens des sels ammoniacaux, très toxiques : cette propriété ne semble pas d'ordre diastasique ; car elle ne se transmet pas aux extraits. Il est, d'autre part, prouvé, par les expériences de Richet et Chassevant, que le foie forme de l'urée, même in vitro, aux dépens des matériaux de désassimilation des albuminoïdes, éminemment toxiques eux aussi ; la *fonction uropoiétique du foie est donc essentiellement une fonction antitoxique.*

Théorie hépatique de l'acide urique. — Le rôle

du foie dans la formation de l'acide urique a été longuement agité :

Schröder, sur les Poules et les Serpents, exclut les reins de la circulation et note une augmentation d'acide urique dans les organes, notamment dans la rate.

Minkowski, grâce aux anastomoses porto-caves de Jacobson chez les oiseaux, put extirper complètement le foie sur plus de 60 oies : ces animaux conservent une sécrétion urinaire normale et peuvent survivre plus de 6 heures, quelques-uns même vingt heures. On constate que cette extirpation du foie n'influence pas notablement la sécrétion azotée, qui est représentée par la moitié ou les deux tiers de la sécrétion normale. Mais, tandis que le rapport entre l'azote de l'acide urique et l'azote total est, normalement, de 60 à 70 pour 100, il est, après l'opération, de 3 à 6 pour 100. On retrouve, de plus, dans l'urine des oies déshépatisées, 50 à 60 pour 100 de l'Az, sous forme d'ammoniaque, au lieu de 9 à 18 pour 100 chez les oies normales.

Minkowski en conclut que, chez les oiseaux tout au moins, l'acide urique dérive de l'ammoniaque, et que le foie joue un rôle, direct ou indirect, dans sa transformation. Il se pourrait que la grande quantité d'acide lactique constatée, parfois, après déshépatisation, soit une cause de non-formation d'acide urique dans tel ou tel organe. Minkowski est, en effet, parvenu, par administration de carbonate de soude à une oie normale, à réduire la proportion d'ammoniaque

de 11 pour 100 à 3 pour 100 de la sécrétion azotée. Ce savant est d'avis que l'acide urique se forme normalement dans le foie par synthèse de l'ammoniaque et d'un composé non azoté, peut-être l'acide lactique, dérivés, eux-mêmes, de la désassimilation des albuminoïdes.

D'autre part Cloetta, Meissner et Schrœder ont noté que la proportion d'acide urique, contenue normalement dans le foie des Oiseaux, est plus forte que celle que l'on trouve dans le sang.

Mais ces expériences sur les Oiseaux ne peuvent pas être généralisées aux Mammifères : il s'agit, en effet, d'une désassimilation différente : les Oiseaux produisent beaucoup d'acide urique et seulement des traces d'urée ; les Mammifères produisent, au contraire, beaucoup d'urée et très peu d'acide urique.

Le rôle du foie dans la genèse de l'acide urique, peut-être important chez les Oiseaux, n'est nullement démontré chez les Mammifères, où l'acide urique semble provenir, en partie, de la desassimilation nucléaire (augmentation dans la leucocytémie, etc.).

Théorie hépatique de la sulfo-conjugaison des phénols. — Les autres types de transformation antitoxique, par le foie, des matériaux de la désassimilation sont moins connus.

Il est cependant permis de soupçonner un rôle important de l'organe hépatique dans la *sulfo-conjugaison des phénols :* en effet, Bau-

mann a constaté que les éthers phénol-sulfuriques existent, en plus grande quantité dans le foie que dans les autres organes.

Albaharry, P. Carnot et A. Chassevant ont constaté la présence normale dans la bile de chien, d'une certaine quantité d'acides sulfo-conjugués. Des expériences sont actuellement poursuivies par ces auteurs pour définir, à cet égard, le rôle du foie : peut-être s'agit-il là d'une action diastasique, indépendante de la vie des cellules, et transmissible aux extraits.

La formation de sulfo-conjugués diminue très notablement la toxicité des phénols, indols, etc., produits par la désassimilation intestinale.

Nous verrons, lorsque nous parlerons des différents signes de l'insuffisance hépatique, que d'après Gilbert et Weil, l'indicanurie est un des symptômes de l'insuffisance hépatique.

Transformation hépatique de certains alcaloïdes, etc. — On commence à connaître également le rôle du foie dans les transformations de certains alcaloïdes.

Verhoogen, dans de très curieuses recherches, a vu que le foie d'une grenouille, trituré avec de l'hyoscyamine, fait perdre à cet alcaloïde son pouvoir mydriatique : cette action se transmet à l'extrait de foie et disparaît quand on chauffe à 70°. Elle se rapproche donc des phénomènes diastasiques.

*
* *

B. *Rôle dépurateur par élimination.*

Le *rôle dépurateur du foie par élimination* sera étudié plus en détail lorsque nous parlerons de la sécrétion biliaire.

Nous devons, cependant, indiquer, en quelques mots, l'importance de ce processus de dépuration. L'élimination des poisons par la bile a été signalée par Orfila, et étudiée par Cl. Bernard, Chrzonszczewsky, Heidenhain, Peiper, Mosler et récemment par Wertheimer, Prévost et Binet, par Doyon et Dufour, etc.

On a constaté, successivement, qu'un grand nombre de métaux sont éliminés par la bile. Cl. Bernard a trouvé plus de sulfate de cuivre ; Feltz et Ritter, plus d'albuminate de cuivre, dans la bile que dans l'urine. D'après Annuschat, un huitième à un tiers de sucre de plomb est arrêté par le foie : on en retrouve, dans la bile, une quantité très variable.

Enfin, il y a une véritable élimination élective pour les matières colorantes : pour les pigments biliaires et sanguins, pour la fuchsine (Husson, Feltz et Ritter, Chrzonszczewsky), pour le rouge d'aniline, l'indigocarmin (Chronszczewsky), pour le bleu de méthylène (Charrin), pour le sulf-indigotate de soude (Diakonow, Heidenhain, Chrzonszczewsky), pour les matières colorantes

de la rhubarbe (Heidenhain), pour la chlorophylle (Wertheimer), etc.

La plupart des poisons, éliminés par la bile, sont, en même temps, retenus plus ou moins longtemps par le foie. D'autres sont retenus, sans être éliminés par cette voie, puis repris progressivement, à faible dose, par la voie sanguine.

C'est ainsi que le fer est accumulé dans le foie, à la suite de l'injection d'un sel ferrique (Gottlieb, Jakobj, Zalesky, etc.), soit sous forme de granulations d'hydrate ferrique, soit sous forme de composés organiques. D'après Gottlieb, on trouverait, dans le foie, de 56 à 70 pour 100 de la quantité de fer injectée. Ce fer est ensuite rendu peu à peu à la circulation pour être éliminé, principalement par l'intestin. Cette élimination intestinale dure un très long temps, de 20 à 30 jours. Mais la quantité de fer de la bile n'augmente pas à la suite de cette injection.

Pourtant les sels de fer, citrate (Pagganuzzi), lactate (Bouchard) ont été retrouvés dans la bile, lorsque l'injection est faite par une veine mésaraïque. Mais ils sont surtout arrêtés par le foie et accumulés dans cet organe.

L'élimination du mercure par la bile a été notée par Autenrieth et Zeller à la suite de frictions. Cl. Bernard a, par contre, obtenu un résultat négatif après absorption de calomel.

Il en est, enfin, de même pour une série d'autres métaux : sels de manganèse, d'antimoine, d'étain, d'argent, de zinc (Lussana), de cadmium, (Marfoni), de bismuth (Brick), etc.

L'élimination, par la bile, de l'iodure de potassium, se fait de 6 à 8 heures après son administration (Cl. Bernard, Mosler, Lussana, Peiper); celle du salicylate de soude, une demi-heure après l'injection (Peiper).

Les alcaloïdes sont retrouvés beaucoup moins souvent. La quinine, trouvée dans la bile par Albertoni et Ciotto, n'y a pas été décelée par Cl. Bernard, Mosler, Jacques. La nicotine n'a pas été retrouvée par Jacques. Des traces de strychnine ont été décelées (Jacques) : de même de la curatine (Lussana), de la caféine (Strauch), etc.

*
* *

C. Rôle dépurateur par accumulation.

Le *rôle dépurateur du foie par rétention et accumulation* des corps étrangers est mis en évidence par différentes méthodes :

α. Certains corps se prêtent à un *dosage* facile et à certaines *réactions histo-chimiques*. Tel est le fer, que l'on peut doser très exactement, au moyen du procédé colorimétrique par le sulfocyanure, bien connu des métallurgistes et, introduit, en physiologie, par Lapicque. On peut déceler des traces de fer, sur les coupes, par le sulfhydrate d'ammoniaque ou par le ferrocyanure. Le manganèse, le plomb, accumulés dans le foie, peuvent y être dosés, et l'on peut les y déceler histologiquement par l'hydrogène sulfuré, etc.

De même de l'arsenic, facilement dépisté par l'appareil de Marsh, du cuivre et de tous les sels métalliques.

Certains alcaloïdes peuvent être retrouvés facilement dans le foie, et y sont fréquemment cherchés par les médecins légistes : tels la morphine, la strychnine, la cocaïne. On peut, par inoculation de ce viscère, reconnaître, physiologiquement, la présence de certains alcaloïdes (strychnine).

β. Une autre méthode de démonstration du rôle d'arrêt du foie a été préconisée surtout par Schiff, Hegar, Roger : elle consiste dans *la comparaison des toxicités* d'une même solution, suivant qu'elle traverse ou non le foie : on compare donc la toxicité d'une même solution, après injection dans une veine périphérique d'une part, et dans une veine mésaraïque de l'autre.

Cette méthode a pu être employée pour un très grand nombre de corps, même pour ceux que l'on ne peut retrouver par l'analyse, et pour ceux qui n'ont pas une personnalité chimique.

On doit avoir soin de diluer la substance suivant sa toxicité, d'employer des solutions isotoniques et d'avoir une pression constante s'il s'agit de la mesure des toxicités tardives, une vitesse constante s'il s'agit de la mesure des toxicités immédiates. Roger a montré, par exemple, que le foie, qui ne modifie pas la toxicité d'une solution de nicotine à 0,5 pour 100, modifie celle d'une solution à 0,05 : il faut, en pareil cas, pour provoquer la mort, introduire par kilo-

gramme, 0,007 par une veine périphérique et 0,014 par un rameau porte.

Généralement, les alcaloïdes perdent, à travers le foie, la moitié de leur toxicité. D'après les chiffres donnés par Roger, le rapport entre les toxicités, suivant les deux voies d'injection, est de 2,6 pour le sulfate de strychnine (dose mortelle périphérique 0,00028; dose mortelle porte 0,0013); de 2,14 pour la cocaïne (veine périphérique 0,019; veine porte 0,042), d'après Gley et Eon du Val; de 1,93 pour le chlorhydrate de morphine (0,35 et 0,68), de 2,75 pour le curare (0,0024 et 0,013), etc. Pour les matières pourries (extrait alcoolique repris par l'eau, Roger), le rapport est de 2,36 (toxicité périphérique $22^{cc},83$; toxicité porte $54^{cc},2$). Certains poisons sont arrêtés par le foie de certaines espèces seulement : telle l'hyoscyamine, neutralisée par le foie de la grenouille, et non par celui du lapin ni surtout par celui du cobaye (Hegar).

γ. Enfin une autre méthode, qui complète les deux autres, consiste à rechercher les modifications apportées à la toxicité de tel ou tel produit par *l'ablation du foie*.

C'est ainsi que Gioffredi a vu que la sensibilité de la grenouille à l'alcool augmente beaucoup si on lui extirpe préalablement le foie.

Kotliar s'est servi de chiens à fistule d'Eck : il a vu que, le foie étant exclu de la circulation par l'abouchement porto-cave, l'atropine avait une toxicité plus forte. Enfin nous avons déjà vu

les très curieuses expériences de Verhoogen qui, par des extraits hépatiques filtrés de grenouille, neutralise et détruit l'hyoscyamine, comme s'il y avait intervention d'une diastase.

Il est probable qu'un grand nombre de toxines microbiennes sont aussi accumulées, puis transformées par le foie. Certaines de ces toxines ont leur activité très diminuée ; d'autres toxines conservent un pouvoir toxique égal à lui-même et non modifié par le foie : telle la toxine du botulisme de van Ermengen. — Enfin Teissier et Guinard ont noté un rôle inverse du foie et une action favorisante de cet organe sur la toxine diphtérique et la toxine pneumo-bacillaire.

Le mécanisme général qui préside à l'action antitoxique du foie est mal connu et probablement complexe : dans un travail récent, P. Teissier s'est demandé si le glycogène ne serait pas un des facteurs de cette défense hépatique vis-à-vis des poisons. In vitro, le glycogène est susceptible d'atténuer, tout en les modifiant, les effets toxiques de la nicotine, corps pour lequel l'action d'arrêt du foie est, d'autre part, très nette : il est sans action sur le sulfate neutre de strychnine et paraît renforcer, dans une certaine mesure, l'intoxication diphtérique expérimentale, ce qui cadre bien avec les recherches précédemment mentionnées de Teissier et Guinard sur le renforcement de l'intoxication diphtérique par passage à travers le foie.

*
* *

D. Rôle dépurateur vis-à-vis des corpuscules solides.

(*Fonctions granulo-pexique, bactério-pexique, cyto-pexique, etc.*)

A côté du rôle dépurateur du foie vis-à-vis des substances étrangères *solubles* amenées par le sang porte, nous devons examiner le rôle dépurateur du foie vis-à-vis des corps étrangers *insolubles* : nous verrons ici encore un rôle d'arrêt très important du foie. Le foie a donc une fonction granulo-pexique, bactério-pexique, cyto-pexique, etc.

α. *Fonction granulo-pexique (pigments sels insolubles, granulations graisseuses, etc.).* — Le cas le moins complexe à étudier est celui où l'on injecte, dans la veine porte ou dans la circulation générale, différentes poudres inertes : même en réduisant le problème à cette simplification, on éprouve quelques divergences dans les résultats, suivant le chimiotactisme plus ou moins considérable, positif ou négatif, de ces corps vis-à-vis des cellules hépatiques, des cellules endothéliales vasculaires et des leucocytes.

Pour pouvoir suivre les modifications histologiques qui se passent au niveau du foie, il est bon de se servir de poudres insolubles colorées, carmin, pigment mélanique, pigment ocre, etc.

P. Carnot injecte des granulations mélaniques, en suspension dans l'eau salée physiologique, dans la veine de l'oreille d'un lapin ; si l'on sacrifie l'animal au bout de deux jours, on trouve, indépendamment des modifications apportées aux autres organes et particulièrement au poumon, un foie complètement noir.

A l'examen histologique, on constate une disposition radiée du pigment dans les capillaires du lobule. Les granules pigmentaires sont, tout d'abord, massés au centre de la lumière vasculaire, et souvent comme agglutinés les uns par rapport aux autres. Puis, au bout de peu de temps, on voit les granules les plus fins colorer la bordure du capillaire, accolés contre la cellule hépatique (fig. 25). Par places, on se rend parfaitement compte que ces traînées de granulations en bordure sont situées dans l'endothélium capillaire : sur certains points particulièrement démonstratifs, on voit, parfois, la lame endothéliale soulevée, détachée par conséquent des cellules hépatiques, tendue en arc et contenant, sans doute possible, dans son intérieur, d'assez nombreuses granulations pigmentaires. On peut donc se rendre compte du passage du pigment, à travers l'endothélium. On voit même, en certains points particulièrement intéressants, une saillie endothéliale venir au-devant des granulations et les englober. Déjà, à ce moment, quelques granulations assez fines se trouvent au sein même des cellules hépatiques. Plus tard, les granulations, situées dans la cellule hépa-

tique, augmentent progressivement de nombre, puis diminuent à nouveau et finalement disparaissent. Les leucocytes ne semblent pas intervenir



Fig. 25. — *Fonction granulo-pexique du foie.*
Absorption par les cellules endothéliales, puis par les cellules hépatiques, de granules pigmentaires injectés dans les veines (P. Carnot).

dans l'absorption, par le foie, des granules pigmentaires. On rencontre, à la vérité, dans les vaisseaux, quelques globules blancs bourrés de granulations ; mais ils ne semblent pas les céder à la cellule hépatique, et les emportent, au contraire, probablement vers d'autres organes (rate et moelle des os) ou vers les ganglions.

Enfin nous n'avons pas constaté d'élimination notable de ce pigment par la bile.

Des faits analogues s'observent avec le pigment ferrugineux. Nous avons eu, récemment, l'occasion d'étudier le foie de plusieurs animaux ayant reçu, dans le péritoine, des injections de sang dissous : le foie contenait du pigment ocre qui, par le même mécanisme, passait des vaisseaux dans les cellules hépatiques. Mais nous avons constaté une beaucoup plus grande quantité de leucocytes pigmentifères.

Ces différentes étapes de l'absorption des corps étrangers, par les cellules endothéliales et hépatiques, sont, en réalité, très semblables à celles de l'absorption des graisses (Gilbert et Carnot, p. 129, fig. 24).

β. *Fonction bactério-pexique.* — Le rôle dépurateur du foie vis-à-vis des *micro-organismes* se caractérise par des phases initiales, sensiblement analogues à celles que nous venons de voir pour les corps inertes; mais bientôt il y a double réaction réciproque des cellules et des micro-organismes, qui aboutit, soit à la disparition des micro-organismes, soit à la dégénérescence des cellules, soit à l'établissement de formations histologiques de défense.

Gilbert et Lion ont ainsi étudié le rôle du foie vis-à-vis des bacilles de Koch introduits par voie vasculaire (rameau porte). En même temps, Yersin obtenait des résultats très comparables par injection, d'une culture tuberculeuse, bien délayée, dans la veine de l'oreille. Dans les deux cas, on constate que les bacilles sont retenus

dans les capillaires radiés comme dans les pores d'un filtre, et se disposent en files ou en faisceaux, le long des travées hépatiques. Cette apparence ne se modifie pas jusqu'au 4e jour. Puis les bacilles se multiplient et deviennent plus nombreux : au 7e jour (Gilbert et Lion), au 9e (Yersin), commencent à naître les tubercules.

Pour certains auteurs, le rôle principal dans la défense et dans l'édification des tubercules reviendrait aux cellules hépatiques elle-mêmes. Cette conception, soutenue par Baumgarten, Straus, etc., est, actuellement, à peu près abandonnée.

Pour Yersin, les leucocytes seraient presque exclusivement en cause. Pour Gilbert et Lion, à côté du rôle incontestable des leucocytes, une large part, dans l'englobement des bacilles, doit être faite aux cellules endothéliales. Les cellules hépatiques ne sont pas intimement mêlées au corps à corps : elles dégénèrent rapidement, mais à distance, par intoxication.

Le rôle d'arrêt du foie a été constaté pour beaucoup d'autres micro-organismes ; on sait, en effet, qu'après injection intraveineuse, ceux-ci disparaissent rapidement du sang et se localisent au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

Wissokowitsch suppose qu'ils s'accumulent dans les organes par ralentissement de la circulation et qu'ils y sont saisis par les phagocytes.

Werigo voit, après injection de bactéridies charbonneuses, les cellules endothéliales du foie se

gonfler, faire saillie dans la lumière vasculaire, et envoyer, à l'intérieur de celle-ci, de fins prolongements, plus ou moins longs : une partie des microbes est englobée directement par ces cellules. Une autre est incorporée par les leucocytes, dans le sang lui-même : ces leucocytes, au niveau du foie, peuvent s'accoler aux cellules endothéliales et leur céder les microbes qu'ils avaient englobés ; puis, une fois débarrassés, ils quittent l'endothélium et rentrent dans la circulation. L'arrêt des microbes par le foie aboutit à leur destruction si leur virulence n'est pas trop considérable ; au cas contraire, les cellules hépatique et endothéliale succombent ; les microbes sont remis en liberté et pullulent rapidement.

Mesnil a constaté, de même, chez les Poissons et chez la Grenouille, que les bactéridies sont captées par l'endothélium vasculaire du foie.

Roger a étudié systématiquement le rôle de protection des différents organes contre plusieurs infections : après injection d'une même dose de culture dans les différents réseaux capillaires, il notait les temps de survie et constatait ainsi la défense offerte par tel ou tel organe : c'est ainsi que des doses de charbon, mortelles en 37-40 heures par injection aortique ou périphérique, laissent survivre l'animal, après injection par le système porte. Dans une expérience notamment, une quantité de bacilles charbonneux 64 fois supérieure à celle qui tue par les veines périphériques, est complètement annihilée par le foie. Ce résultat est constant : le foie joue donc, vis-à-vis de

l'infection charbonneuse, un rôle de protection considérable.

Cette action protectrice du foie est également facile à mettre en évidence pour le staphylocoque doré. L'oïdium albicans est également arrêté en grande quantité par le foie.

Par contre, vis-à-vis du streptocoque et vis-à-vis du coli-bacille, le foie ne protège pas l'organisme : au contraire, les inoculations par la veine porte sont les plus rapidement mortelles : la pullulation dans le foie est évidente et considérable. Il y a là un fait imprévu, à rapprocher du fait, signalé par Teissier et Guinard, de l'accroissement d'activité de la toxine diphtérique injectée à travers l'organe hépatique.

La virulence des micro-organismes doit jouer un assez grand rôle dans le phénomène ; car les résultats obtenus par Lemaire, précisément avec le coli-bacille, étaient différents, suivant qu'il s'agissait ou non d'un échantillon virulent. Lemaire, dans un récent travail fait au laboratoire de Denys, a, en effet, cherché à pénétrer le mécanisme intime de cette dépuration hépatique. Il a vu (coli-bacille) que les micro-organismes peu virulents, injectés dans la circulation générale, en disparaissaient 2 heures après : on les retrouve dans le foie : mais ils en disparaissent après 4 heures. La grande majorité des bacilles se trouve dans le tissu même du foie : si, en effet, on fait un lavage très sérieux d'un des lobes de cet organe, puis qu'on ensemence en plaques et qu'on numère les bacilles de ce lobe et du lobe témoin

non lavé, on trouve des chiffres comparables : les bacilles sont donc si fortement adhérents à la substance hépatique qu'un lavage énergique et prolongé ne parvient pas à les entraîner.

Lemaire pense que ces bacilles sont saisis uniquement par les cellules endothéliales : car dans d'autres expériences, après injection intra-péritonéale, ce même coli-bacille est respecté par les leucocytes. Enfin sur les coupes, on voit une absence totale de phagocytose de la part des leucocytes, et, par contre, une leucocytose constante et énergique de la part des cellules endothéliales des capillaires hépatiques.

Si l'expérience est faite avec des microbes très virulents, l'épuration du sang est incomplète ; la phagocytose des cellules endothéliales du foie est insuffisante, et les coli-bacilles rentrent dans la circulation où ils ne tardent pas à pulluler.

Enfin, sous l'action d'un sérum anti-infectieux énergique, les cellules endothéliales ont une activité plus grande, même vis-à-vis des coli-bacilles virulents : le sérum agit donc directement sur les cellules endothéliales hépatiques.

γ. *Fonction cyto-pexique.* — Hanot et Gilbert ont montré, dans leurs études sur les néoplasmes du foie, que les cellules cancéreuses emboliques, arrivant au foie par la veine porte, sont arrêtées au niveau des capillaires hépatiques, à la périphérie du lobule, suivant une répartition anatomique semblable à celle des autres corps solides, des granules pigmentaires ou graisseux, des mi-

crobes, etc. ; elles s'y détruisent ou s'y greffent pour donner naissance aux noyaux secondaires du foie.

Les cellules endothéliales du foie paraissent, d'autre part, jouer un rôle important en retenant, absorbant et détruisant les hématies. Il ne s'agit pas seulement des hématies de provenance étrangère, à la suite de l'injection intraveineuse du sang d'un autre animal, mais aussi des hématies propres de l'individu lui-même, lorsqu'elles sont altérées par exemple ou déjà fragmentées (Kupfer).

Qu'il s'agisse de granules pigmentaires, de corpuscules graisseux, de bacilles de Koch, de coli-bacilles, ou de cellules, libres ou emboliques, etc., on observe donc un chimiotactisme spécial des cellules endothéliales au niveau des capillaires hépatiques ; celles-ci se gonflent, poussent même des prolongements, s'emparent des corpuscules solides et les accaparent ; elles peuvent, ultérieurement, ou bien les céder aux cellules hépatiques qui les consomment, les assimilent ou les détruisent, ou bien les détruire elles-mêmes, ou bien enfin, s'il s'agit de micro-organismes virulents, être détruites à leur tour et restituer alors ces corps étrangers à la circulation.

On voit, *en résumé,* que le rôle dépurateur du foie s'exerce aussi bien vis-à-vis des substances solubles étrangères à l'organisme, alimentaires ou toxiques que vis-à-vis des corps étrangers solides. Le foie a donc une *fonction granulo-pexique, cyto-pexique, bactério-pexique,* etc.

CHAPITRE V

LE FOIE BILIAIRE

(Sécrétion externe du foie).

La sécrétion intestinale ou biliaire du foie a, nous l'avons vu, progressivement diminué d'importance, dans la série animale, par l'individualisation du pancréas, primitivement confondu avec le foie, et aussi par le développement prédominant de la sécrétion interne. Pourtant elle est loin d'être devenue négligeable, puisqu'elle se traduit, quotidiennement, par la production d'un litre environ de bile, qui se déverse au commencement de l'intestin.

Ce liquide a un double rôle : il représente, d'une part, l'élimination, hors de l'organisme, de produits nocifs, ainsi que l'indique la grande toxicité de la bile ; d'autre part, il est utilisé, par surcroît, comme adjuvant de la digestion intestinale.

Le premier de ces deux rôles est, de beaucoup, le plus important : un chien, dont la bile est détournée au dehors par une fistule cutanée,

reste longtemps dans un état de santé à peu près normal, et ses digestions même, grâce aux autres glandes digestives, ne souffrent pas trop de l'absence de bile ; au contraire, un animal, dont le canal cholédoque reste obstrué complètement, éprouve rapidement différents troubles nerveux, cardiaques (bradycardie), rénaux (albumine) en rapport avec la rétention biliaire, et, ultérieurement, présente des lésions secondaires des principaux viscères : certains animaux même, le lapin par exemple, succombent rapidement à l'absence d'élimination biliaire.

Si donc l'animal doit, sous peine d'accidents graves, éliminer au dehors les principes toxiques contenus dans la bile, il peut se passer beaucoup plus facilement de bile dans l'intestin au cours du travail digestif. L'abouchement du canal cholédoque, à la première partie de l'intestin, démontrant l'utilité digestive de la bile, indique peut-être moins un but téléologique que l'origine ancestrale, ontogénique et phylogénique du foie aux dépens de l'intestin moyen.

Quelle que soit l'importance relative des fonctions biliaires, nous les étudierons successivement. Nous décrirons, tout d'abord, le mécanisme hydraulique de l'excrétion biliaire, et son système de chasse automatique. Puis nous étudierons, d'une part la nature, l'origine et la toxicité de chacun des produits excrétés ; et d'autre part, le rôle possible et l'utilité de la sécrétion biliaire totale.

* * *

Mécanisme hydraulique de l'excrétion biliaire.

L'appareil biliaire est constitué par un système de canaux excréteurs qui se réunissent les uns aux autres, et finissent par constituer un canal unique, venant s'ouvrir dans le duodénum. A ce système peut être adjoint un système accessoire, qui représente un réservoir de chasse, la vésicule biliaire.

L'absence du vésicule constitue le type le plus simple : il se rencontre, presque uniquement, chez certains animaux à digestion continue (fig. 26, 6) chez des Herbivores (cheval, cerf, chameau), chez beaucoup d'Oiseaux (perroquet, pigeon, autruche), chez des Pachydermes (éléphant, rhinocéros). Chez l'éléphant, la partie inférieure du cholédoque se dilate simplement et constitue une ébauche de vésicule (fig. 26, 5).

Lorsque la vésicule existe, ce qui est le cas le plus fréquent, elle peut être située sur un branchement du canal principal, nommé canal cystique, dont elle représente l'extrémité dilatée (homme et la plupart des mammifères, amphibiens, quelques oiseaux et quelques poissons) (fig. 26, 1) : ou bien elle peut, en outre, communiquer directement avec le foie (canal hépato-cystique), comme chez le bœuf, le mouton, le chien (fig. 26, 2) ; ou bien, enfin, elle peut communiquer directement avec le foie d'une part (canal

hépato-cystique) et avec l'intestin de l'autre (canal cystico-entérique) : tel est le cas chez la loutre, la presque totalité des oiseaux, le crocodile, etc. (fig. 26,4).

La bile s'écoule dans le système biliaire, poussée par son accumulation même, c'est-à-dire

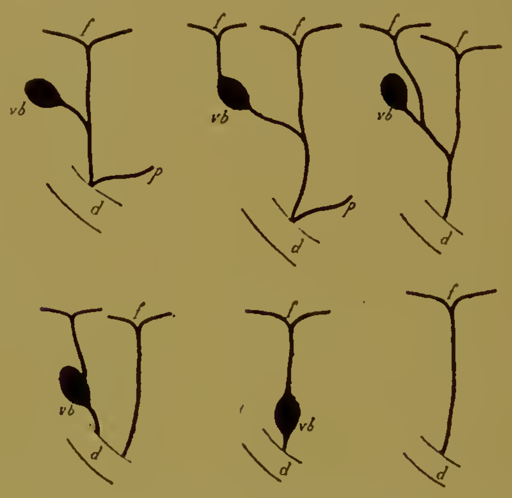


Fig. 26. — *Divers types de voies biliaires dans la série animale.*
Dispositions : 1, chez l'homme ; 2, chez le chien ; 3, chez le phoque ; 4, chez la loutre ; 5, chez l'éléphant ; 6, chez le cheval.

par la sécrétion continue de nouveau liquide en arrière d'elle, jusqu'à l'établissement d'une certaine pression : au delà de cette pression, s'il n'y a pas écoulement, la sécrétion cesse du côté du canalicule, et les produits de la bile sont alors déversés à l'autre pôle de la cellule, dans le capillaire sanguin, peut être dans le lymphatique : d'où l'apparition d'ictère.

D'autre part, la progression du liquide est aidée par les contractions musculaires des canaux : leurs mouvements péristaltiques existent, mais faibles, chez les mammifères : chez le pigeon, au contraire, on voit, très nettement, se produire d'énergiques mouvements péristaltiques, rythmés, analogues à ceux de l'intestin. Doyon a fait une minutieuse étude de la contraction musculaire des voies biliaires au moyen du rhéomètre à huile de Morat.

Le branchement qui aboutit à la vésicule se remplit, à son tour, grâce à un système d'aiguillage constitué par un sphincter important (sphincter d'Oddi), situé sur le cholédoque, au-dessous de la réunion des canaux hépatique et cystique. Lorsqu'il y a contraction de ce sphincter et relâchement de la vésicule, la bile pénètre du canal hépatique dans le canal cystique et emplit la vésicule. Inversement, au moment de la chasse biliaire, la vésicule se contractant, le sphincter d'Oddi se relâchant, tout le contenu du réservoir est projeté dans l'intestin.

La réunion de ces diverses causes de progression de la bile aboutit à l'établissement d'une pression moyenne, qui, chez le chat, varie de 15 à 27 centimètres d'eau ; chez le chien elle est de 27 centimètres environ ; chez le cobaye, elle varie de 18 à 21 centimètres (Heidenhain, Friedlander, Barisch.)

Le rôle du *système nerveux* dans la contraction musculaire des voies biliaires est, actuellement, bien déterminé. L'excitation des nerfs

grands splanchniques provoque la contraction de tout l'appareil : le relâchement ne peut, au contraire, être obtenu que par voie réflexe : l'excitation du bout central du grand splanchnique détermine le relâchement de la vésicule : l'excitation du bout central du vague provoque le relâchement du sphincter duodénal, en même temps que la contraction de la vésicule. Quant au sphincter d'Oddi, il a un centre spinal au

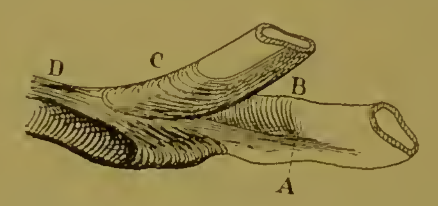


Fig. 27. — *Sphincter inférieur du cholédoque* (d'après Hendrickson). A. Fibres musculaires longitudinales du cholédoque ; B. Sphincter du cholédoque ; C. Sphincter du canal de Wirsung.

niveau de la première paire lombaire : l'excitation électrique de la racine antérieure de cette paire provoque la contraction spasmodique du sphincter. Enfin le tonus des sphincters serait maintenu par des ganglions sympathiques situés entre les fibres musculaires de l'intestin et celles du sphincter (Oddi et Rosciano.)

Le plus souvent, la contractilité des voies biliaires est provoquée par des excitations mécaniques et chimiques, qui déterminent un réflexe d'origine intestinale : on connaît, d'autre part, l'influence chimique de l'asphyxie, de la pilocarpine, qui font contracter les voies biliaires, du

curare, de l'atropine qui en déterminent le relâchement.

Inversement la vésicule biliaire et les canaux sont le point de départ de phénomènes nerveux, dont le trajet a été déterminé par Muron, Laborde, Semanowsky : le cœur est ralenti et affaibli, la respiration troublée, etc.

Cette excitation nerveuse centripète, très douloureuse, détermine la colique hépatique, et aussi une inhibition générale du foie telle que (Gilbert et Castaigne), pendant la colique hépatique, le foie devient brusquement insuffisant, laisse passer le sucre, l'indican, etc.

D'autres réflexes, à point de départ vésiculaire, déterminent une vaso-constriction pulmonaire (Arloing et Morel, Fr. Franck), si serrée qu'elle peut aboutir à l'insuffisance tricuspidienne aiguë (Potain, Barié).

Les phénomènes douloureux, extrêmement intenses, qui ont leur point de départ dans les voies biliaires, sont bien connus des cliniciens avec leurs points d'élection, leurs irradiations vers l'épaule droite, etc. Chez le chien, nous avons, plusieurs fois, constaté combien la ligature de la vésicule à sa base était douloureuse pendant quelques heures : puis, après ce laps de temps, et sans que la ligature soit levée, tous les phénomènes paraissent s'amender spontanément.

*
* *

Mècanisme de la sècrètion biliaire.

Quantité de bile sécrétée. — Ces différents

réflexes qui rendent la vésicule biliaire, comme la vessie, très sensible aux moindres excitations, modifient, naturellement, l'écoulement de la bile : aussi la quantité sécrétée varie-t-elle beaucoup, suivant les influences excrétrices que nous venons de voir, et surtout suivant les influences sécrétrices que nous allons examiner maintenant.

La quantité de bile totale est exprimée par des chiffres très variables, d'une importance toute relative : chez l'homme, Copeman et Winston donnent les chiffres de 779 centimètres cubes par 24 heures, Ranke 652, Yeo et Hersoun 375, Wittich 332. Ces chiffres paraissent, généralement, trop faibles, et on peut évaluer la quantité de bile totale par 24 heures à un peu moins d'un litre.

Bidder et Schmidt donnent les chiffres de 13 à 29 centimètres cubes par kilogramme chez le chien, de 14,5 chez le chat, de 25 chez le mouton, de 136 chez le lapin. Dastre s'en tient au chiffre de 10 centimètres cubes par kilogramme chez le chien, avec un résidu sec de 0,445.

Variations quantitatives de la bile. — Ces quantités sont influencées par un grand nombre de facteurs, et en première ligne par les phénomènes digestifs auxquels doit collaborer la sécrétion biliaire.

Rôle du jeûne et de l'alimentation. — D'après Lukjanow, le jeûne augmente légèrement tout d'abord, puis diminue la quantité de bile sécrétée. Quand l'amaigrissement atteint 34 pour

100 du poids du corps, la quantité de bile diminue de moitié. Mais, fait remarquable, l'abaissement porte presque uniquement sur la quantité d'eau : la bile se concentre et devient plus épaisse et plus colorée. Kunkel dit même qu'elle peut alors obstruer les canaux.

Le rôle de l'alimentation sur la sécrétion biliaire paraît être, également, peu important. Bidder et Schmidt fixent les maxima de sécrétion à 13 heures après les repas : Kölliker et Muller de 3 à 8 heures, Heidenhain de 3 à 5 heures et de 13 à 15. Mais Dastre a montré que la sécrétion biliaire est sensiblement régulière : si elle présente bien deux maxima, le matin à 9 heures, le soir de 9 heures à 11 heures, et deux minima, le matin à 11 heures et demie, le soir à 6 heures et demie, ces périodes ne correspondent que très vaguement aux périodes digestives. Rosenberg a observé une augmentation périodique de la sécrétion aux mêmes heures pour les animaux à jeun et pour les animaux nourris. Spiro et Kunkel ont montré que la production d'acides biliaires est assez indépendante des phénomènes de désassimilation des albuminoïdes : lorsque la proportion d'albumine ingérée est portée de 1 à 8, les quantités d'azote et de soufre éliminées par la bile varient, à peine, du simple au double : dans les urines, au contraire, la quantité d'Az et de S s'adapte, très rapidement, aux variations alimentaires (1).

(1) Récemment Gilbert et Lereboullet ont vu que, dans

De même le *genre d'alimentation* ne paraît influer que très légèrement sur la quantité de bile sécrétée ; ces résultats ne se constatent, du reste, qu'après deux ou trois jours de régime. Les albuminoïdes semblent augmenter la bile plus que les hydrocarbonés. Les animaux nourris avec de la graisse ne sécrètent pas plus de bile que les animaux à jeun. Bidder et Schmidt, Prévost et Binet, Wolff trouvent même que l'alimentation par les graisses fournit le minimum de bile : les expériences de Rosenberg, qui justifiait l'emploi de l'huile dans la lithiase par une augmentation consécutive de sécrétion biliaire, ont été contredites par celles de Mendelstamm et de Thomas.

Mais ces différentes recherches faites avec les anciens procédés de fistule biliaire (vésicule abouchée à la peau) indiquent presque uniquement les variations de la *sécrétion* biliaire qui dépend peu de l'alimentation. Or il est également intéressant de connaître l'influence des aliments sur la chasse vesiculaire et sur l'*excrétion* intestinale de la bile.

C'est à quoi est arrivé, tout récemment, Bruno, sous la direction de Pawlow, en abouchant à la peau le segment duodénal qui contient l'ampoule de Vater et en conservant ainsi l'intégrité absolue des voies biliaires inférieures.

l'ictère, les urines émises après les repas sont les plus riches en pigments biliaires. Ce fait semble prouver indirectement qu'il y a hypersécrétion biliaire pendant la digestion.

Bruno a vu que l'écoulement de bile dans l'intestin est discontinu : il ne se produit pas pendant le jeûne, lorsque l'estomac est vide, et bien que la vésicule contienne alors de la bile. En présentant à l'animal des aliments ou en les lui faisant sentir, on ne provoque non plus aucun écoulement biliaire, même après un jeûne prolongé.

La bile s'écoule, au contraire, pendant les heures qui suivent le repas. L'écoulement commence de dix minutes à une heure après le repas (quinze minutes après un repas de lait, 45 minutes après un repas de viande et de pain); il dure pendant tout le temps que l'estomac est rempli et cesse de cinq à dix minutes après l'évacuation du chyme gastrique dans le duodénum.

Cette excrétion n'est pas déterminée par un réflexe bucco-pharyngé : car si l'on fait à un animal une fistule œsophagienne, un repas fictif dont les aliments tombent au dehors ne détermine pas d'écoulement biliaire. On peut, d'autre part, introduire dans l'estomac, par fistule, diverses substances ne provoquant pas la sécrétion gastrique (ovalbumine, etc.) sans que leur contact mécanique avec la muqueuse provoque l'excrétion de bile.

En tenant compte de ces différents faits, de la production d'écoulement biliaire après le repas, de sa cessation quelques minutes après l'évacuation finale du chyme dans le duodénum ou après son évacuation par une fistule gastrique, on est amené à conclure que l'excrétion biliaire est produite par l'action, sur la muqueuse

duodénale, de certains produits de la digestion gastrique (substances albuminoïdes, substances grasses, substances extractives) : on démontre, en effet, sur un animal porteur de la fistule de Bruno, que l'ingestion de protéoses peptiques, d'huile d'olives ou d'extrait Liebig augmente la sécrétion biliaire.

Mais les sécrétions gastrique, pancréatique et biliaire sont provoquées par des facteurs, en partie indépendants les uns des autres : par exemple, l'ingestion de graisse provoque seulement la sécrétion pancréatique et l'excrétion biliaire, et non pas la sécrétion gastrique ; inversement l'acide chlorhydrique provoque la sécrétion pancréatique, mais non l'excrétion biliaire.

Si donc la sécrétion de la bile est continue, son excrétion hors du réservoir vésiculaire est, par contre, intermittente : elle est provoquée par les substances à la digestion intestinale desquelles elle contribue, soit seule, soit associée à la sécrétion pancréatique qu'elle favorise.

Rôle de la circulation. — Le rôle de la circulation dans la quantité de bile sécrétée est difficile à estimer. Schiff avait trouvé ce rôle nul ; de même, Dominicis. La ligature de l'artère hépatique a donné des résultats variables, probablement parce qu'elle était, généralement, incomplètement faite : car, si l'on supprime toutes les anastomoses, comme l'a fait Doyon, cette ligature multiple, assez difficile, du reste, à pratiquer, amène la nécrose du foie : son rôle

sur la sécrétion biliaire seule est, par là même, impossible à apprécier.

La ligature lente de toutes les veines supprime toute sécrétion biliaire (Schiff, Asp, Schmulewistch, Röhrig).

Quand on comprime la veine porte, la sécrétion biliaire diminue : elle diminue de même, après compression de la veine cave au-dessus des veines sus-hépatiques, à la suite de l'intense congestion du foie occasionnée par cette opération. Elle ne diminue pas, quand on comprime momentanément l'artère. C'est donc le système veineux porte qui joue le grand rôle dans la sécrétion de la bile.

Rôle du système nerveux. — Le système nerveux joue également un rôle considérable dans les variations quantitatives de la bile.

Bochefontaine a vu diminuer la sécrétion biliaire après excitation faradique du gyrus sygmoïde. Fr. Franck pense que l'excitation d'un grand nombre de centres agit sur la sécrétion biliaire, ainsi que celle des nerfs et de toute surface sensible (moelle cervicale, nerf mixte crural ou sciatique).

L'excitation du pneumo-gastrique détermine une augmentation momentanée de la sécrétion biliaire, que l'on agisse sur le tronc ou sur le bout central (Arthaud et Butte) : cet effet est passager (Rodriguez). L'excitation du bout périphérique détermine, au contraire, une diminution de la sécrétion.

Il en est de même de l'excitation des nerfs splan-

cliniques. Les nerfs qui entourent l'artère hépatique, excités, déterminent d'abord une augmentation, puis une diminution.

Un grand nombre de réflexes agissent sur la sécrétion biliaire. L'excitation de la muqueuse intestinale augmente la sécrétion, les lavements froids également (fait contesté par Prévost et Binet). C'est par voie réflexe que la sécrétion de la bile est troublée dans beaucoup d'interventions chirurgicales, portant principalement sur le foie et les voies biliaires, etc., et ce n'est pas un des moindres obstacles à l'étude de la sécrétion biliaire, après fistulisation, que la répercussion, sur elle, de toute excitation sensitive. L'anesthésie, même légère, supprime souvent le cours de la bile, comme nous avons pu le noter plusieurs fois.

Cholagogues. — Enfin un très grand nombre de substances chimiques agissent sur la sécrétion biliaire. Mais pour les raisons que nous venons d'indiquer, la constatation de leur action est si délicate que beaucoup de travaux, sur ce sujet, doivent être soumis à la critique, et que la plupart des cholalogues, jadis les plus réputés, sont actuellement considérés comme inactifs.

Le seul qui conserve toute sa valeur est la *bile* : c'est le plus puissant des cholagogues : il y a là une application de la loi que nous avons pu formuler, et qui attribue à chaque sécrétion une action excitatrice sur l'organe sécréteur lui-même. D'après Stadelmann, 4 à 5 grammes de bile,

pour un animal de 20 kilogrammes, doublent la sécrétion biliaire avec accroissement correspondant de tous les matériaux de la bile. Cette propriété cholagogue de la bile doit être principalement attribuée aux sels biliaires : l'injection de glycocholate ou de taurocholate augmente, en effet, la sécrétion biliaire.

Le *salicylate de soude* paraît également avoir une action indéniable sur la sécrétion biliaire. D'après Stadelmann, Doyon et Dufour, après absorption de salicylate de soude, la partie aqueuse de la bile s'accroît considérablement, alors que le poids du résidu sec reste stationnaire. Mais peut-être doit-on expliquer, en partie, ce résultat par l'élimination définitive, au niveau de la fistule biliaire expérimentale, d'une grande partie des pigments et sels biliaires, qui, normalement, sont ramenés au foie par la circulation entéro-hépatique. En effet, William Bain a vu, sur un homme porteur d'une fistule biliaire que, contrairement aux assertions précédentes, le salicylate de soude produisait une augmentation, non seulement de la quantité de bile, mais aussi, de la proportion des éléments solides constituants. Enfin Morcigne, par des considérations sur les variations du soufre urinaire, en relations avec la taurine et les acides tauro-choliques biliaires, arrive aux mêmes conclusions. (1)

(1) Le salicylate de soude s'accumule dans le foie et l'excès s'élimine par la bile : d'où l'explication de l'action cholagogue (Linossier).

Le bicarbonate de soude, le chlorate de potasse, les benzoates de soude, de lithine, l'aloès, l'ipéca, la muscarine, la térébenthine sont faiblement cholagogues à des degrés divers, que ces corps agissent sur la sécrétion ou sur l'excrétion de la bile. D'autres substances, réputées cholagogues, sont, actuellement, très discutées (calomel, sublimé, sulfate de magnésie, bromure de potassium, alcool, éther, glycérine, colombo). Enfin d'autres médicaments diminuent nettement la sécrétion biliaire (acétate de plomb, iodure de potassium, atropine, etc.).

Variations pathologiques. — Au cours des maladies du foie, la sécrétion de la bile est souvent modifiée. Dans certains cas d'insuffisance hépatique, on observe une acholie pigmentaire à peu près complète (Ritter) : la bile est incolore. Dans d'autres cas, il y a diminution, ou même suppression (ictère grave) de la sécrétion biliaire. (1)

Dans certaines maladies (choléra), il y a diminution considérable, portant surtout sur l'eau de composition, et production d'une bile noire (atrabile), extrêmement épaisse.

Parfois, au contraire, on observe une hypersécrétion biliaire : il y a hypercholie ; cette

(1) L'arrêt inhibitoire des fonctions du foie que l'on observe dans la colique hépatique peut se traduire par un certain degré de décoloration des fèces, alors qu'il n'y a pas d'ictère appréciable.

suractivité fonctionnelle est principalement connue dans la cirrhose hypertrophique biliaire et dans certaines angiocholites. On l'observe, expérimentalement, dans un assez grand nombre d'infections : au cours d'infections pneumococciques, nous avons plusieurs fois noté de véritables flux de bile dans l'intestin. Dans un cas notamment, la vésicule d'une part et tout l'intestin jusqu'au cæcum de l'autre, étaient distendus par une bile verte, très abondante, mélangée à du mucus, et présentant les réactions chimiques des pigments et des sels biliaires.

Mais, faute de technique, il est, le plus souvent, impossible d'observer les variations qualitatives et quantitatives de la bile, au cours des différentes maladies : aussi, connaît-on très mal les modifications de la sécrétion biliaire dans les différentes sortes d'insuffisance hépatique.

*
* *

Qualités physiques et composition chimique de la bile. — Les *qualités physiques* de la bile sont les suivantes : c'est un liquide clair, jaune doré, verdissant par oxydation, d'une densité moyenne de 1 010 à 1 020, un peu plus dense dans la vésicule (1 020 à 1 030). Au spectroscope, la bile présente une bande d'absorption entre D et E. Puis, elle s'altère, devient dichroïque et donne 4 bandes, une entre les raies B et C, une avant D, une après D, une vers E.

La *composition de la bile* est assez variable

suivant les animaux ; quatre groupes d'éléments y sont principalement remarquables : les *pigments* et les *sels biliaires* sécrétés par les cellules hépatiques, la *cholestérine* et la *mucine*, sécrétées, en grande partie tout au moins, par les cellules biliaires.

La proportion de ces divers éléments est représentée, un peu schématiquement, par les chiffres suivants : pour 1 litre, il y a 980 grammes d'eau. 20 de matières solides. Parmi ces 20 grammes, il y a 7 grammes de sels biliaires, 5 de sels minéraux, 2 de pseudo-mucine, 1 de pigments et 1 de cholestérine, lecithine ou graisses.

Nous étudierons successivement les propriétés et l'origine de ces différents composants de la bile.

A. **Sels biliaires.** — Les *sels biliaires* constituent l'élément le plus caractéristique de la bile. Ils apparaissent, du reste, dès l'origine du foie, et peuvent être décelés dès le 3e jour de l'incubation, chez le poulet (Beaunis et Ritter), par la réaction de Pettenkoffer.

Glycocholate et taurocholate de soude. — La bile de l'homme contient du glycocholate de soude, et du taurocholate de soude en quantité trois fois moindre. Celle du Chien ne contient guère que du taurocholate. On trouve aussi, chez le Porc des sels hyocholaliques, chez l'Oie des sels chenocholiques et chenotaurocholiques, etc.

On connaît enfin, dans la nature, d'autres

corps chimiques ayant, probablement aussi, une origine biliaire : tels, l'acide guanocholique, dans le guano, les acides lithofellique, lithobilique, dans les bezoards orientaux, etc.

Les acides biliaires sont des composés azotés, formés d'un noyau commun, l'*acide cholique,* et d'un corps amidé, qui est le *glycocolle* dans un cas, la *taurine* dans l'autre (cette dernière contenant du soufre).



Fig. 28. — *Cristaux de l'acide glycocholique.*

L'acide glycocholique est très peu soluble dans l'eau ; l'acide taurocholique l'est beaucoup, au contraire : d'où un procédé de séparation de ces deux corps. Les sels alcalins de l'un et de l'autre sont solubles dans l'eau, dans l'alcool, mais sont insolubles dans l'éther : propriété qui est utilisée pour la préparation de la bile cristallisée de Plattner.

Réaction de Pettenkofer. — Sans insister sur les différentes propriétés physiques et chimiques de ces corps, nous donnerons simplement la technique détaillée d'une réaction employée journellement en physiologie et en clinique, la *réaction de Pettenkofer,* qui est caractéristique des sels biliaires, mais qui demande un certain soin pour être réussie. Cette réaction générale des sels biliaires est déterminée par l'action

du furfurol sur le noyau cholique, commun à ces différents corps : on obtient le furfurol par l'action de l'acide sulfurique sur le sucre.

On fait évaporer à siccité, dans une capsule, un peu du liquide à essayer. A côté, dans une autre capsule ou dans un verre de montre, on ajoute, à un petit morceau de sucre ou à une solution sucrée au 1/10e, quelques gouttes d'acide sulfurique. On transporte, alors, avec un agitateur, une goutte de ce mélange sur le liquide évaporé. Il se produit une belle teinte rouge, violette sur les bords.

On peut aussi, comme l'indique Pettenkofer, additionner, dans un verre à pied, le liquide d'essai d'un petit morceau de sucre qu'on y fait fondre, puis on fait couler, le long des parois, jusqu'au fond du verre, quelques gouttes d'acide sulfurique. La couleur rouge apparaît à la limite de séparation des deux couches. Mêlons, en refroidissant et ajoutons, à la moitié du liquide, quelques centimètres cubes d'acide acétique : ce mélange, à reflets verdâtres, montrera une bande d'absorption dans le vert, entre D et E. Additionnons l'autre moitié de quelques centimètres cubes d'alcool : le mélange présentera, au début, la bande verte précédente entre D et E, puis une 2e bande dans le bleu près de F. Il deviendra, en même temps, brunâtre.

On peut, comme l'a indiqué Mylius, remplacer le sucre par une solution de furfurol au 1/1 000e : il faut alors ajouter 1 centimètre cube environ d'acide sulfurique. L'acide cholique est, inverse-

ment, un réactif très sensible du furfurol (1/40e de milligramme).

La réaction de Pettenkofer n'est pas absolument spécifique, puisque Udransky a relevé 70 substances qui la fournissent (alcools isopropylique, isobutyrique, allylique, amylique, acide oléique, pétrole, etc.). Avec certaines matières albuminoïdes, se produit une réaction voisine ; mais le liquide n'est pas dichroïque, l'examen spectroscopique ne fournit pas les bandes caractéristiques.

Pourtant, dans les conditions physiologiques et cliniques où l'on se trouve d'ordinaire, la réaction de Pettenkofer, complétée par l'examen spectroscopique, offre une très grande valeur et permet, le plus souvent, d'affirmer la présence de sels biliaires.

Réaction de Haycraft. — Lorsque, dans une urine ou tout autre liquide, on projette du soufre en fleur, le soufre va immédiatement au fond si le liquide contient des sels biliaires : sinon, le soufre reste à la surface et ne s'enfonce que partiellement et très lentement. Cette propriété des acides biliaires n'est, du reste, pas pathognomonique : elle est partagée par l'acide acétique, l'alcool, le chloroforme, la térébenthine, le phénol, l'aniline, les savons, etc. Mais comme ces substances ne se trouvent qu'accidentellement dans les liquides organiques, dans l'urine principalement, la réaction de Haycraft, très sensible, peut être d'une grande utilité. Elle doit être

attribuée, d'après Frenkel et Cluzet, à des différences de tension superficielle. Suivant que le soufre en fleurs tombe ou ne tombe pas au fond d'un liquide, on peut dire que la tension superficielle est plus petite ou plus grande que 50 dynes par centimètre, tension qui correspond à une proportion de 0,02 à 0,55 pour 100 de bile dans l'urine, à une proportion de 1 pour 100 de bile dans le sérum.

Procédé de Cluzet. — Ce procédé, très simple, dérive également de l'étude des tensions superficielles : on se sert, suivant la méthode de Duclaux pour l'alcool, d'un compte-goutte donnant 20 gouttes par c. c. d'eau distillée à 15°. Les urines normales donnent de 20 à 26 gouttes par c. c.; les urines ictériques donnent plus de 30 gouttes, correspondant à une tension superficielle de 55 dynes par centimètre.

Action physiologique des sels biliaires. — Les acides biliaires et leurs sels de soude n'existent pas dans le sang, sauf dans les cas d'ictère. Ils se forment dans le foie, mais sont évacués aussitôt par les voies biliaires ; aussi avons-nous, plusieurs fois, constaté que les extraits de foie, obtenus par écrasement et macération dans l'eau, ne présentent pas la réaction de Pettenkofer, si l'on a, préalablement, extirpé ou vidé la vésicule biliaire.

Les sels biliaires sont très toxiques (V. Dresch). D'après Bouchard et Tapret, le glycocholate de

soude est toxique, pour le lapin, à la dose de 0,54 par kilogramme, le taurocholate à la dose de 0,46.

Ils détruisent les globules du sang (Hunefeld, V. Dresch), et c'est à eux que l'on attribue l'hématolyse, bien connue, provoquée par la bile totale.

Les sels biliaires ont une action toxique sur le cœur, ou, tout au moins, sur son système nerveux. C'est, d'après Frerichs, Röhrig, un paralysant cardiaque. Leur injection intraveineuse provoque le ralentissement du pouls et peut faire tomber le nombre des pulsations cardiaques de 70 à 40 ; cette bradycardie est à rapprocher du ralentissement du pouls que l'on observe, si fréquemment, dans l'ictère. On observe aussi, le plus souvent, avec le ralentissement des périodes cardiaques, un ralentissement de la respiration et des troubles nerveux (Feltz et Ritter) qui tiennent, d'après Schach, à une action périphérique ; d'après Rohrig, il s'agirait d'une paralysie du système accélérateur : en effet, cette action n'est pas influencée par la section des vagues.

Origine hépatique des sels biliaires. — L'origine hépatique des acides biliaires est hors de conteste. En effet, chez les animaux déshépatisés, il n'y a pas production d'acides biliaires. Par exemple, tandis que, chez la grenouille, la ligature du canal cholédoque est rapidement suivie du passage des sels biliaires dans le sang, l'extirpation du foie n'est accompagnée d'aucun phénomène analogue : il y a, en pareil cas, ab-

sence de sécrétion et non plus trouble d'excrétion.

Sur les oiseaux, Minkowski et Naunyn ont trouvé des acides biliaires dans le sang et les tissus après extirpation incomplète du foie ; mais ils n'en ont pas trouvé dans les cas où elle était totale.

Fleisch a montré, d'autre part, que si on lie le canal cholédoque, les composés biliaires passent, non dans le sang, mais dans les lymphatiques du foie, puis dans le canal thoracique. Si on lie simultanément le canal thoracique et le canal cholédoque, le sang reste exempt de sels biliaires.

Enfin des expériences intéressantes, qui mériteraient, d'être reprises, en évitant quelques causes d'erreur, ont montré à Anthen, Kallmeyer, Klein, Hoffmann que le protoplasme hépatique, encore vivant, au contact du sang (hémoglobine et albumines du sérum), produit, *in vitro*, des pigments et aussi des sels biliaires, mais seulement en présence d'hydrates de carbone ; il se formerait, en même temps de l'urée (Wold, Pick).

De quels éléments dérivent normalement les acides biliaires ? Peut-on admettre la formation séparée de glycocolle et de taurine d'une part, d'acide cholique de l'autre ? On n'a pu réaliser, ni *in vivo*, ni *in vitro*, la synthèse des acides biliaires au moyen de ces corps. Pourtant si l'on fait absorber, par un chien, de l'acide cholique de bœuf et de la taurine, on retrouve dans la bile de l'acide taurocholique (2 pour 100). De même, après absorption d'acide cholique et de glycocolle (3 pour 100) (Weiss).

Mais d'où viendraient, alors, l'acide cholique

d'une part, le glycocolle et la taurine de l'autre? Il est possible que l'acide cholique provienne des corps gras (Bidder et Schmidt, Lehmann) ; le glycocolle et la taurine viendraient de la décomposition des albuminoïdes.

Circulation entéro-hépatique des sels biliaires. — Une partie des sels biliaires de la bile provient de la circulation entéro-hépatique et représente les éléments mêmes de la bile sécrétée antérieurement, décomposée dans l'intestin et ramenée au foie par la circulation : en effet, dans l'intestin grêle, les sels biliaires sont décomposés, probablement par les micro-organismes de la putréfaction, à tel point qu'ils n'existent plus dans le gros intestin ; les acides amidés, taurine, glycocolle, sont partiellement détruits, partiellement résorbés et ramenés au foie ; de même, l'acide cholique est éliminé en grande partie ; une faible portion, résorbée, revient au foie par les vaisseaux.

Le rôle physiologique des sels biliaires et de leur circulation entéro-hépatique, est peu connu.

B. **Pigments biliaires.** — Les pigments de la bile normale sont la *bilirubine* et la *biliverdine*, cette dernière provenant de l'oxydation de la première.

Bilirubine. — La bilirubine ne contient pas de fer; sa formule de constitution est $C^{52}H^{36}Az^{4}O^{6}$; elle peut être amorphe ou cristallisée en prismes orthorhombiques orangés. Elle est insoluble dans

l'eau, peu soluble dans l'alcool et l'éther. Elle se dissout facilement dans le chloroforme, la benzine, la glycérine et les alcalis. Elle se comporte comme un acide faible ; le bilirubinate de chaux est une masse vert foncé, insoluble dans tous les véhicules ; les bilirubinates de Pb, d'Ag sont également insolubles. La solution chloroformique de bilirubine, rouge brun, absorbe une grande partie du spectre, d'une façon croissante du rouge au violet. Elle a un pouvoir tinctorial considérable : une solution à 1/40 000e colore encore très nettement en jaune.



Fig. 29. — *Cristaux de bilirubine.*

La réaction la plus caractéristique de la bilirubine est la *réaction d'Ehrlich*. On se sert du réactif suivant :

Nitrite de sodium.		10 gr
Acide sulfanilique		1 gr
Acide chlorhydrique		10 cc
Eau	q. s. pour	1 000 cc

On ajoute 1 à 2 volumes de ce réactif au liquide d'essai ; on verse de l'alcool pour clarifier. On obtient ainsi une belle coloration rouge, qui passe au violet par l'acide acétique glacial.

On se contente généralement, en clinique, de la *réaction de Gmelin*, que l'on provoque de la façon suivante : on ajoute, au liquide d'essai, de l'acide

nitrique récemment bouilli (acide nitrique nitreux), qui gagne le fond du verre. Si le liquide contient des pigments biliaires, à la surface de séparation s'étagent, par production successive de dérivés de plus en plus oxydés, différentes couleurs qui se disposent, de bas en haut, dans un ordre caractéristique : jaune au contact de l'acide (cholételine), orangé, rouge (bilipurpurine), violet, bleu (cholécyanine), vert (biliverdine).

Cette réaction, caractéristique, n'est pas très sensible : elle l'est moins dans l'urine que dans l'eau ou le sérum ; en effet, en ajoutant à une urine normale des quantités croissantes de bile, on peut voir que la réaction est retardée et voilée par certains des composants de l'urine.

La *réaction de Maréchal-Rosin* met en œuvre l'action oxydante de l'iode : on ajoute à la surface du liquide d'essai quelques centimètres cubes d'une solution alcoolique d'iode : à la surface de séparation se développe un disque vert (biliverdine).

Le *procédé de Salkowski* peut rendre des services pour la recherche des pigments biliaires dans l'urine, lorsqu'ils sont en très petite quantité : il consiste à concentrer ces pigments en les entraînant par un précipité de phosphate de chaux naissant au sein de la liqueur : on sépare le précipité et on libère les pigments en redissolvant le phosphate. Pour ce faire, on alcalinise l'urine avec quelques gouttes de carbonate de soude. On ajoute goutte à goutte une solution de $CaCl^2$ au 1/10e. On filtre, on lave le précipité et on le délaye dans l'alcool ou dans l'eau, où il est d'ailleurs insoluble ; on

le dissout alors par addition d'acide chlorhydrique. Cette solution, incolore, présente, si on la chauffe, une couleur variant du vert au bleu. Par addition d'acide nitrique, on a la réaction de Gmelin.

Biliverdine, bilifuscine, etc. — L'un des produits d'oxydation de la bilirubine est la *biliverdine,* qui se trouve en quantité variable dans la

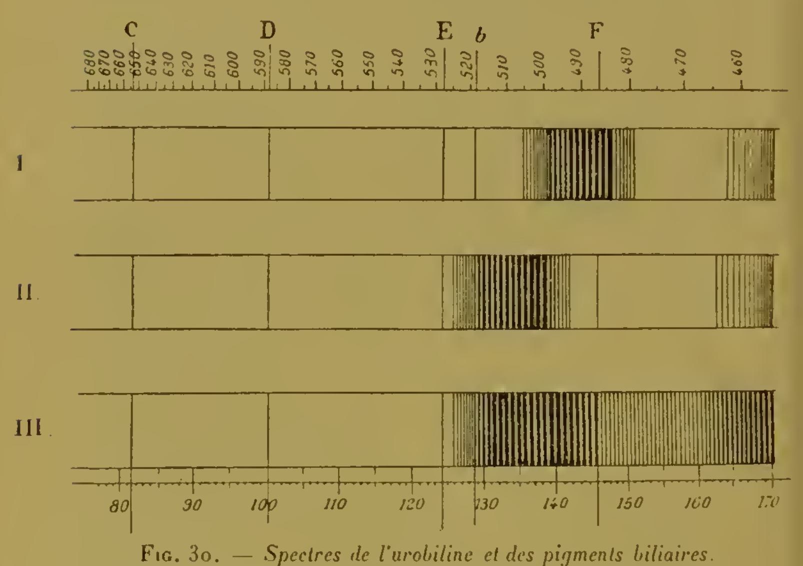


Fig. 30. — *Spectres de l'urobiline et des pigments biliaires.*
I. Spectre de l'urobiline dans l'urine acide; II. Spectre de l'urobiline en solution dans l'urine, traitée par le chlorure de zinc ammoniacal; III. Spectre des pigments biliaires dans l'urine.

bile des omnivores, qui existe, presque seule, chez les herbivores et les animaux à sang froid. C'est une substance vert noirâtre, amorphe ou cristal-

lisant en tables rhomboïdales, insoluble dans l'eau, l'éther, le chloroforme, très soluble dans l'alcool, les acides et les alcalis. Par réduction, elle se transforme à nouveau en bilirubine. Cette réaction se produit fréquemment après la mort. Dastre et Floresco ont décrit deux pigments bilipraziniques, intermédiaires, comme oxydation, entre la biliverdine et la bilirubine.

Enfin on trouve, parfois, dans les calculs, les autres dérivés de la bilirubine : la *bilifuscine*, la *bilicyanine*, la *biliprasine*, la *choleteline*, qui est le terme le plus avancé de l'oxydation (anneau jaune de la réaction de Gmelin).

Urobiline. — A côté des pigments normaux du foie, nous devons mentionner les pigments anormaux. Une mention spéciale doit être faite pour l'*urobiline*. Ce corps constitue, en effet, le pigment du foie malade ; sa présence dans l'urine est considérée comme une preuve d'insuffisance ou de viciation hépatique (Hayem). L'urobiline se rencontrerait, mais en faible proportion, dans la bile normale, d'après Maly, Engel et Kiener, Hayem et Winter.

C'est une poudre, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, sans pouvoir tinctorial, mais douée de fluorescence, se comportant comme un acide faible, et présentant une *réaction spectroscopique* caractéristique (fig. 30, I et II) ; en solution acide, elle donne une bande d'absorption très nette dans la partie droite du vert (entre B et F) ; la bande s'affaiblit

quand on ajoute de l'ammoniaque ; elle se rétablit et recule vers la gauche par addition de sel de zinc ; elle présente alors une fluorescence verte.

Pour certains auteurs, l'urobiline se formerait, dans le sang, aux dépens de l'hémoglobine. Pour d'autres, elle se formerait dans le foie, aux dépens des pigments biliaires. Pour d'autres enfin, elle serait d'origine intestinale, constituée aux dépens des pigments biliaires ; le foie normal l'arrêterait ; le foie malade la laisserait, au contraire, passer dans l'urine.

Pigment rouge brun. — A côté de l'urobiline, on trouve dans les urines, dites hémaphéiques (Gubler et Dreyfus Brissac), d'autres pigments anormaux dont la nature chimique est mal précisée : tel est le *pigment rouge brun* d'Hayem (bilirubidine de Tissier) : il se distingue des pigments vrais par l'absence de réaction de Gmelin, et de l'urobiline par son pouvoir tinctorial ; ce pigment efface la partie droite du spectre, comme les pigments vrais.

Origine hématique des pigments biliaires. — L'origine des pigments biliaires doit être, évidemment, cherchée du côté des pigments sanguins. En effet, bien que les pigments biliaires existent (Dastre et Floresco), chez des animaux dépourvus d'hémoglobine, comme l'escargot, certains vers et certains crustacés, de nombreux liens peuvent être établis, au point de vue chimique, entre ces deux groupes : la bilirubine est

de l'hématine hydratée et sans fer ; en faisant agir, sur l'hématine, de l'acide bromhydrique, on a obtenu un isomère de la bilirubine donnant la réaction de Gmélin, l'hématoporphyrine.

In vivo, de nombreuses relations ont été établies entre l'hémoglobine et la bilirubine : dans les vieux foyers sanguins, l'hémoglobine se transforme en hémosidérine (Neumann) et en hématoïdine, corps très voisin de la bilirubine, n'en différant que par certaines bandes d'absorption, et parfois aussi en bilirubine. Quincke, Latschenberger, par injection de sang dans le tissu cellulaire, ont obtenu de la bilirubine. Lorsqu'on injecte de l'hémoglobine dans le sang d'un chien, on voit apparaître de la bilirubine dans les urines (Kuhne et Tarchanoff).

De même, si l'on provoque une destruction globulaire intense par injection vasculaire d'acides biliaires (Frerichs), de grandes quantités d'eau (Hermann), par injection d'aniline ou de toluidine, on voit apparaître, dans l'urine, de la bilirubine et, inversement, dans la bile, un corps voisin de la methémoglobine (Wertheimer et Meyer).

Origine hépatique des pigments biliaires. — Le foie élimine t il simplement les pigments biliaires ou les fabrique-t-il aux dépens du sang ?

On sait que les tissus peuvent former directement des pigments biliaires ; on connaît, d'autre part, le pouvoir éliminateur considérable du foie vis-à-vis des pigments (hémoglobine, chlorophylle, fuchsine, bleu de méthylène, etc.): l'injection intra-

veineuse de pigments biliaires détermine rapidement une augmentation de l'excrétion biliaire.

Mais il y a, certainement aussi, formation de pigments biliaires dans le foie. Stern, chez des pigeons, a fait l'expérience suivante : il lie tous les vaisseaux du foie ; la sécrétion urinaire cesse d'elle-même : donc, pas de déperdition de ce côté. Au bout de 10 à 24 heures, il n'y a. ni dans le sang, ni dans les tissus, aucune trace de pigments biliaires décelable par la réaction de Gmelin. Si, par contre, on lie seulement les canaux biliaires, on trouve les pigments dans l'urine après 1 heure 1/2, dans le sérum après 5 heures.

Si l'on extirpe complètement le foie, on obtient les mêmes résultats. Après fistule d'Eck, on a pu enlever le foie chez des chiens (Stolnikow) ; on a pu faire cette opération chez des oiseaux, grâce au système de Jacobson : or, il n'y a, consécutivement, aucun pigment biliaire, ni dans le foie, ni dans les tissus, même si l'on produit une déglobulisation intense par inhalation d'hydrogène arsénié (Minkowsky et Naunyn).

Enfin les cellules hépatiques semblent avoir, *in vitro,* une action sur le pigment sanguin : de même que pour les sels biliaires, si on met en contact, *in vitro,* avec du sang, des cellules hépatiques chargées de glycogène, celles-ci absorbent l'hémoglobine dissoute et forment, à ses dépens, un pigment spécial, différant seulement de la bilirubine par l'absence de la réaction de Gmelin (Anthen). Il en serait de même avec le tissu hépatique broyé, toute vie cellulaire ayant cessé.

Nous ajouterons que, quelle que soit sa situation, la cellule hépatique est capable de faire des pigments biliaires qui s'accumulent à son intérieur, en l'absence de voies d'excrétion.

Hanot et Gilbert ont vu, dans les noyaux secondaires d'un adéno-cancer du foie, du pigment biliaire à l'intérieur des cellules hépatiques néoplasiques.

D'autre part, P. Carnot a vu qu'à la suite de greffes intrapéritonéales de foie, les cellules hépatiques transplantées se surchargent souvent de pigment biliaire, en l'absence de toute voie propre d'apport ou d'excrétion.

Circulation entéro-hépatique des pigments biliaires. — Les pigments biliaires, déversés dans l'intestin, y sont détruits, en partie du moins, comme les acides biliaires, par les micro-organismes de la putréfaction : au cours de cette altération se produit de l'urobiline.

Dans le tube intestinal, aseptique, du fœtus, les pigments biliaires sont oxydés au lieu d'être réduits (Hoppe-Seyler). On trouve, dans le méconium, le pigment biliaire non altéré, la bilirubine, la biliverdine et un pigment rouge d'oxydation.

Normalement, une partie des pigments biliaires, déversés dans le tube digestif (Zweifel) est absorbée à nouveau, reprise par la circulation et ramenée sans altération au foie ; cet organe, ayant pour les pigments une affinité particulière, les retient, les sépare et les élimine à nouveau *(circulation entéro-hépatique de Schiff)*.

On sait, en effet, par les recherches de Tarchanoff, que le foie arrête les pigments biliaires circulant dans le sang ; Wertheimer a vu que de la bile de mouton, facilement reconnaissable au moyen de la raie spectrale propre qu'elle présente, injectée dans la circulation d'un chien, se retrouve, au bout de 10 minutes, dans la bile de cet animal.

On sait, d'autre part, que l'ingestion de bile augmente beaucoup la sécrétion biliaire, mais probablement par un mécanisme un peu plus complexe. Cette propriété peut avoir des applications opothérapiques très utiles, la bile étant notamment, le meilleur des cholagogues.

A chaque passage intestinal, le pigment subit, du reste, un déchet très variable, en sorte que la circulation entéro-hépatique n'est pas totale et est accompagnée d'une élimination intestinale partielle et définitive.

Action physiologique des pigments biliaires. — Quel rôle physiologique peut on attribuer aux pigments biliaires ? On ne soupçonne ce rôle qu'en partie, mais il est probable que, pour une part, les pigments biliaires constituent un produit de régression des globules rouges ; *c'est un élément toxique dont le foie débarrasse l'économie.*

La toxicité des pigments biliaires est, en effet, très grande ; la bilirubine serait toxique à la dose de $0^{gr},05$ par kilogramme (Bouchard). D'après Bouchard et Tapret, la bile décolorée perd les 2/3 de sa toxicité ; de Bruin a confirmé ces ré-

sultats ; pourtant quelques auteurs (Rywosch, Plästerer, von Ackeren) ont trouvé, pour les pigments biliaires, une toxicité beaucoup moindre.

Charrin et Carnot ont noté une action très nette des pigments biliaires sur la thermogenèse : tandis que l'injection de bile totale provoquait, au calorimètre, un abaissement important de la chaleur rayonnée, cette action était beaucoup moindre, avec de la bile décolorée, en l'absence des pigments biliaires.

La bile a donc les caractères d'un produit excrémentitiel, entraînant hors de l'économie les pigments biliaires, fortement toxiques. Ceux-ci sont, du reste, en grande partie, transformés et détruits dans l'intestin et mis ainsi hors d'état de nuire. Les pigments biliaires ne constituent, dans l'échelle de désassimilation de l'hémoglobine, qu'une étape intermédiaire, puisque, dans l'intestin, leur décomposition est poussée beaucoup plus loin.

Les pigments biliaires sont, probablement, pour l'économie, autre chose encore qu'un liquide nocif dont il importe de se débarrasser ; mais nous sommes encore assez peu fixés à cet égard et l'utilité de la circulation entéro-hépatique nous échappe jusqu'à présent. On se demande quel rôle important peuvent jouer, dans l'intestin ou le foie, les pigments biliaires pour être repris en partie et former, avec un déchet important, il est vrai, un petit cycle circulatoire recommençant sans cesse.

C. **Cholestérine.** — La *cholestérine* est un

corps à fonction alcoolique, se rattachant à la série cinnamique. Elle est très répandue chez les animaux et chez les plantes ; elle est surtout abondante dans le cerveau (substance blanche, 16,42 pour 100, substance grise, 3,43 pour 100), dans la rate, les ovaires, etc. ; elle existe dans le sérum sanguin (0,02 pour 100) et bien d'autres liquides (jaune d'œuf, 1,46 pour 100, laitance, etc.).

Elle est un constituant normal de la bile, et sa grande importance vient surtout, au point de vue hépatique, de ce qu'elle constitue presque entièrement les calculs biliaires.

C'est un corps solide, blanc, gras au toucher, surnageant sur l'eau, cristallisant, hydraté en tables rhomboïdales, ou, anhydre en fines aiguilles soyeuses.

Elle fond à 145°, brûle avec une flamme fuligineuse. Elle est insoluble dans l'eau, dans les alcalis, ce qui la distingue des graisses, très soluble dans l'alcool bouillant, l'éther (1 gramme dans 2^gr^,20 d'éther), dans le chloroforme (1 gramme pour 10), la benzine, dans la solution aqueuse de sels biliaires, etc.

Réactions de la cholestérine. — Plusieurs *réactions microchimiques* sont caractéristiques :

1° La solution éthérée, par évaporation, donne des cristaux en tablettes rhombiques, souvent à angles rentrants (fig. 31).

2° Si l'on fait arriver, sous la lamelle, une goutte d'acide sulfurique concentré (5 volumes d'acide pour un volume d'eau), les cristaux fon-

dent sur les bords et laissent, à leur place, des gouttelettes jaune rouge.

3° Si on fait alors arriver une goutte de solution iodo-iodurée, les cristaux se colorent en brun, puis en violet et en bleu clair, en subissant une fusion partielle.

Ses *réactions chimiques* principales sont :

1° La *réaction de Schiff*: on ajoute, à quelques fragments de cholestérine, quelques gouttes d'HCl et une trace de perchlorure de fer ; on évapore : le mélange est coloré en bleu violet magnifique.

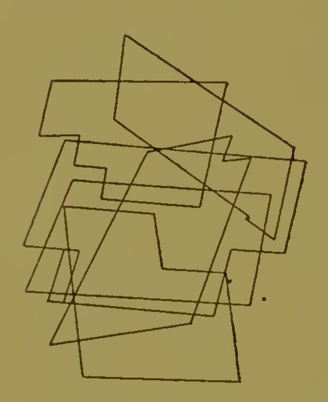
2° La *réaction de Salkowski* : on dissout, dans un verre à pied *bien sec*, un peu de cholestérine dans du chloroforme ; on y ajoute un volume égal d'acide sulfurique ; on agite ; les couches se séparent ; à la limite, la solution chloroformique se colore en rouge (rouge sang, puis rouge cerise, puis pourpre). La couche inférieure d'acide sulfurique se colore en vert fluorescent dichroïque. Si la quantité de cholestérine est faible, la teinte inférieure varie du jaune au rose, la supérieure du jaune au vert.

3° La *réaction du cholestol de Liebermann* consiste à dissoudre un peu de cholestérine dans l'anhydride acétique ; on y ajoute, après refroidissement, de l'acide sulfurique concentré ; on a une série de colorations : rose, rouge bleu, bleu vert. Ces deux réactions décèlent, à 1/20 000e, la cholestérine ou ses graisses.

4° Enfin on peut purifier le corps par cristallisation et dissolution successives dans l'alcool

absolu bouillant, et déterminer le point de fusion (145°).

Origine de la cholestérine. — L'origine de la cholestérine est attribuée : 1° à la désassimilation de la substance nerveuse (Flint); 2° à la réduction des albuminoïdes (Mialhe) ; 3° à l'alimentation végétale (Beaunis).


Fig. 31. — *Cristaux de cholestérine.*

La cholestérine est considérée comme un élément constituant du protoplasme, peut-être comme une réserve nutritive, abondante surtout dans les parties actives et jeunes (cellules nerveuses, globules sanguins, laitance, graisses). Elle est, d'autre part, un déchet de désassimilation ; le foie en est l'émonctoire, puis la bile ; elle est ensuite expulsée, telle quelle, avec les fèces.

Le rôle du foie dans ce phénomène est-il un rôle de formation ou d'élimination ? Il semblerait que la deuxième hypothèse soit plus vraisemblable, puisque la cholestérine se forme un peu partout (cerveau, sang, tissus).

Mais on peut introduire, dans l'organisme d'un animal, d'assez fortes doses de cholestérine, sans que sa proportion dans la bile en soit augmentée.

Le régime alimentaire ne change pas non plus les proportions de cet élément dans la bile.

Il s'agirait alors, plus vraisemblablement, d'un produit d'activité du foie ou du système biliaire, produit pouvant, du reste, provenir également des autres organes. L'excrétion hépatique de la cholestérine, formée ailleurs, n'est, du reste, pas très importante; car Minkowski et Naunyn n'ont pas trouvé d'accumulation de cholestérine dans le sang, après extirpation du foie.

Si le foie lui-même excrète une petite quantité de cholestérine, la plus grande part est excrétée par les voies biliaires et principalement par la vésicule, surtout lorsqu'elles sont pathologiquement enflammées.

Cette opinion a été soutenue avec grand talent par Naunyn et ses élèves Thomas, Kaush, Jankau, surtout au point de vue de la théorie angiocholitique et infectieuse de la lithiase biliaire. Thomas a vu la proportion de cholestérine s'élever, notablement, dans la vésicule d'un chien atteint de cholécystite. Ce fait est actuellement admis.

Il est, d'autre part, facile, comme l'indique Naunyn, de se rendre compte de l'origine épithéliale biliaire de la cholestérine :

Si on examine, au microscope, la bile d'individus morts d'affections diverses, on voit des cellules desquamées en dégénérescence. Elles contiennent des petites masses amorphes, réfringentes, qui, par points, sortent des cellules

desquamées. Si l'on ajoute un peu d'acide acétique, elles cristallisent : c'est de la cholestérine. Bristowe avait déjà signalé ce fait.

A l'état normal, Doyon et Dufoür, en dosant, chez le chien, la cholestérine contenue dans la bile vésiculaire (1 à 1,5 pour 1 000), et celle contenue dans la bile de fistule (0,1 à 0,3 pour 1 000), ont pu affirmer, aussi, que la cholestérine provient de la muqueuse biliaire.

La faible quantité de cholestérine de la bile normale est donc sécrétée directement au niveau de la vésicule; elle est indépendante de la quantité, relativement beaucoup plus considérable, de cet élément formée par les autres tissus. Il ne s'agit donc pas d'un processus d'élimination, mais d'une élaboration propre par les cellules biliaires, peu importante du reste. Mais ces cellules deviennent-elles malades, à la suite d'une infection ascendante légère, par exemple, leur déviation morbide est marquée par la production d'une beaucoup plus grande quantité de cholestérine.

Il y aurait au niveau des cellules de la vésicule, tantôt surcharge, tantôt dégénérescence cholestérique. Dans les cas d'angiocholite, cette dégénérescence spéciale expliquerait l'abondance de cholestérine et la formation de calculs biliaires.

On sait, d'autre part, depuis les travaux de Galippe, de Gilbert, Dominici, Fournier, de Hanot, de Letienne, de Dupré, etc., sur le microbisme des calculs; depuis ceux de Gilbert, Dominici, Mignot, Fournier sur la reproduction expérimentale des calculs cholestériques par le

coli-bacille et le bacille typhique que telle est bien la pathogénie de la lithiase.

D. **Mucine et pseudo-mucine biliaire.** — La bile, particulièrement celle de la vésicule, est plus ou moins visqueuse ; elle mousse par agitation. Celle de certains animaux, du bœuf par exemple, est extrêmement visqueuse et se prend pour ainsi dire, spontanément. Elle doit ces caractères à la sécrétion de mucine par les glandes muqueuses, qui se trouvent sur le trajet et surtout à la partie terminale des gros conduits biliaires, et par les cellules caliciformes réparties sur toute la vésicule.

La mucine vraie est visqueuse ; elle est précipitée par l'acide acétique, sans redissolution par un excès de réactif; elle est précipitée par l'alcool. Elle contient du soufre et pas de phosphore. Enfin l'ébullition avec les acides étendus la dédouble en un albuminoïde et un hydrate de carbone, réduisant la liqueur de Fehling, mais ne fermentant pas.

Une grande partie de la prétendue mucine biliaire se redissout, au contraire, dans un excès d'acide acétique, contient du phosphore et ne fournit pas, par dédoublement, de corps réducteur (Landwehr). Hammarsten et Païjkull ont montré que c'était une nucléo-albumine, provenant probablement des cellules biliaires ou des glandes de la paroi (1).

---

(1) La bile contient, en outre, une série de corps qui s'éliminent par cette voie : nous avons déjà parlé, plus haut, de cette élimination biliaire.

*
* *

Rôle physiologique de la bile.

Le rôle physiologigue de la bile est encore mal précisé : 1° la bile est un produit d'élimination de substances désassimilées ; 2° elle est aussi un liquide utile, ayant, particulièrement, un rôle digestif.

A. **La bile est un émonctoire de substances toxiques.** — La bile élimine des éléments très toxiques, et ayant une action nocive sur un grand nombre d'appareils.

La toxicité totale de la bile a été reconnue par différents auteurs : Deidier (1722), Magendie, Diesch, etc.

Bouchard, au cours de ses belles recherches sur les auto-intoxications, a montré que la bile produisait des accidents mortels, convulsifs et paralytiques, et que sa toxicité était 9 fois plus grande que celle de l'urine : Il suffit, pour tuer un lapin, de 4 à 6 centimètres cubes de bile par kilogramme. Cette toxicité est attribuable aux pigments et aux sels biliaires. Décolorée par le noir animal, c'est-à-dire privée de ses pigments et d'une partie de ses sels biliaires, la bile perd les 2/3 de son pouvoir nocif. Les sels seraient de 5 à 10 fois moins toxiques que les pigments ; mais ils sont de 5 à 10 fois plus abon-

dants ; en sorte que la toxicité de chacun d'eux intervient, pour moitié, dans la toxicité totale.

D'après Prevost et Binet, la bile de bœuf est toxique, en injection sous-cutanée, chez le rat, à la dose de 3 à 4 centimètres cubes ; chez le cobaye à la dose de 10 à 15 centimètres cubes. L'animal devient apathique, somnolent : sa respiration s'accélère, et la mort survient entre deux heures et deux jours.

Action sur la circulation. — Si l'on cherche à analyser l'action de la bile totale sur les différents appareils, on voit qu'elle ralentit notablement la circulation (Röhrig, Feltz et Ritter) probablement par une action des sels biliaires sur les nerfs cardiaques modérateurs (Spallitta). D'après de Bruin, la bilirubine ralentit, puis accélère les battements du cœur de la grenouille, et diminue, en même temps, la pression ; les sels biliaires sont moins actifs. L'action s'exercerait, et sur les muscles cardiaques, et sur les ganglions. D'après Sorrentino, le taurocholate de soude, à doses élevées, paralyse le cœur et l'arrête en diastole.

On connaît les modifications du cœur et la bradycardie, souvent très remarquable, qui se montrent, communément, dans l'ictère. Le chiffre des pulsations descend à 50,40. Frerichs, chez un malade, en a compté 28, et chez un autre 21.

Weintrand, qui incrimine une action de la bile sur les origines centrales du pneumogastrique, a vu le pouls passer de 40 à 120 après une injection sous-cutanée d'atropine.

Action sur le sang. — La bile dissout les globules rouges et surtout les leucocytes, il se produit de l'hémoglobinurie et parfois de l'hématurie (Hoppe-Seyler, Huppert) (1).

Action sur le rein. — Möbius constata, après injection de bile chez la grenouille, un début de dégénérescence granulo-graisseuse des épithéliums et quelques cylindres d'exsudat non colorés; Werner, par injection de fiel de bœuf au lapin, obtint de fines lésions cellulaires, siégeant surtout au niveau des tubes contournés (éclaircissement, vacuolisation, altérations nucléaires); Gouget, nota les mêmes lésions et les obtint même plus accentuées avec les sels biliaires isolés.

Action sur le corps thyroïde. — Hurthle, après ligature du cholédoque chez le chien, a décrit une accumulation de substance colloïde dans les follicules de la glande et les fentes lymphatiques. Lindemann a retrouvé ces images dans quatre cas d'ictère chronique par compression du cholédoque.

Action sur le foie. — Les auteurs ont décrit, consécutivement à la rétention biliaire, des zones de nécrose, des lésions de sclérose tardive; la plupart de ces lésions sont compliquées par des infections secondaires.

---

(1) Vaquez a montré récemment que les globules sanguins des ictériques étaient plus résistants aux solutions salines Hypoisotoniques que les hématies de sujets normaux, ce qu'il explique par une accoutumance à l'action globulicide de la bile qui se trouve alors en permanence dans le sang.

Action sur le tube digestif. — La bile ingérée provoque facilement des troubles stomacaux chez l'homme, mais, ne détermine pas d'intoxication générale. Avec des quantités considérables (250 centimètres cubes de bile de bœuf), on a seulement un effet purgatif inconstant (Dastre) ; une partie de cette bile est, du reste, probablement décomposée dans l'intestin.

Action générale sur les tissus. — Injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané, la bile détermine souvent des nécroses étendues ; mais une grande part doit être attribuée, dans ces phénomènes, aux micro-organismes de la putréfaction. En effet, injectée dans le péritoine, elle détermine peu de réaction locale, lorsqu'elle est absolument aseptique.

Action sur la thermogénèse. — Charrin et Carnot, au moyen du calorimètre compensateur de d'Arsonval, ont étudié l'influence d'injections de bile sur la thermogenèse ; elle est caractérisée par un abaissement rapide de plusieurs calories, sensiblement proportionnel à la quantité de bile injectée, puis par une réascension, plus ou moins lente suivant la dose. La bile, décolorée par le noir animal, offre une action beaucoup moins marquée.

La bile est donc un liquide d'une réelle toxicité, et dont l'évacuation au dehors est utile et même nécessaire. De plus, différentes substances peuvent être ainsi éliminées, qui, peu solubles dans l'eau, ne sauraient être évacuées par l'urine.

B. **Rôle digestif de la bile.** — Bunge fait re-

marquer que, si la bile était un pur excrément, le cholédoque s'ouvrirait à la fin de l'intestin, comme le font, embryologiquement tout au moins, les conduits rénaux, et non au niveau du duodénum, ce qui oblige la bile à parcourir la totalité de l'intestin, et l'expose à une résorption partielle.

A la vérité, l'origine ontogénique et phylogénique du foie aux dépens de l'intestin moyen, et son rôle digestif, primitivement si important avant l'individualisation du pancréas, sont des causes suffisantes pour justifier cette situation anatomique.

Mais si, d'autre part, les recherches contemporaines tendent à restreindre le rôle digestif de la bile, il n'en est pas moins incontestable que la bile agit, ne fût ce qu'accessoirement, sur la digestion ; elle ajoute aux aliments élaborés, une certaine quantité de liquide qui les imbibe et les dissout ; elle paraît avoir une action nette sur les graisses ; enfin elle agit sur la muqueuse intestinale elle-même, pour la décaper et en assurer la rénovation, et pour faciliter ainsi l'absorption alimentaire. Nous allons passer en revue ces différentes actions :

1° *Digestion des graisses.* — On connaît l'aspect gras, couleur mastic, des selles, dans le cas d'ictère par rétention, avec absence de bile dans le tube digestif ; ce fait clinique indique le rôle important de la bile dans l'absorption des graisses.

Après détournement de la bile hors du tube digestif, Lentz, Bidder et Schmidt ont vu que la quantité des graisses absorbées n'atteignait

plus que 20 pour 100 de la quantité ingérée. Voit donne le chiffre de 40 pour 100.

Pourtant, plus récemment, Hédon et Ville ont trouvé, en l'absence de bile, une résorption beaucoup plus forte, atteignant 69 pour 100. Cette résorption, à peu près suffisante, est due à l'action complémentaire du pancréas. Inversement du reste, en l'absence du pancréas, Hédon et Ville ont vu que les graisses se résorbaient, sous l'action de la bile, dans la proportion de 18 pour 100.

Vis-à-vis des graisses, les sécrétions pancréatiques et biliaires jouent donc un rôle de même ordre et peuvent se suppléer.

Après extirpation du pancréas et fistule biliaire, la résorption n'est plus que de 10 pour 100 pour les graisses non émulsionnées et de 22 pour 100 pour les graisses émulsionnées du lait.

La bile agit sur les graisses en les émulsionnant, ce qu'il est facile de constater *in vitro*. Elle favorise, de plus, leur passage par dialyse à travers les membranes animales (William, Westinghausen). Enfin elle agit sur elles, en favorisant l'action du suc pancréatique.

2° *Action favorisante sur les ferments pancréatiques.* — L'action mutuelle de la bile et du suc pancréatique, l'un sur l'autre, est rendue évidente par les deux expériences complémentaires de Cl. Bernard et de Dastre. Cl. Bernard a vu, chez le lapin, où le canal pancréatique débouche dans l'intestin beaucoup plus bas que le cholédoque, que l'absorption des graisses et

l'injection des chylifères se produisaient seulement au-dessous du point d'abouchement du canal de Wirsung, c'est-à-dire après réunion des deux sucs.

Inversement, Dastre, ayant abouché artificiellement, chez le chien, le canal cholédoque dans une anse d'intestin plus basse que le duodénum où se jette le canal pancréatique, a vu que l'absorption des graisses et l'injection en blanc des chylifères n'ont lieu qu'au-dessous de l'abouchement anormal du cholédoque, c'est-à-dire encore à partir de l'endroit où les deux sucs, réunis, peuvent agir simultanément sur les graisses.

La bile semble agir sur les graisses d'une façon détournée, en exaltant l'activité du ferment pancréatique saponifiant. D'après Rachford, le mélange de la bile et du suc pancréatique favorise l'action de ce dernier sur les graisses et l'accélère dans la proportion de 3 à 1 ; d'autre part, l'addition d'HCl, à 2,5 pour 100, renforce encore cette activité saponifiante : ces diverses conditions sont réalisées dans le duodénum.

L'action favorisante de la bile sur les ferments pancréatiques est nette également, pour la digestion tryptique des viandes (Rachfort et Southgath).

D'après Bruno, qui a expérimenté sous la direction de Pawlow, des mélanges de bile et de suc pancréatique produisent une transformation des substances protéiques, des hydrocarbonés et des graisses beaucoup plus rapide et beaucoup plus profonde que le suc pancréatique seul. On ne doit pas imaginer que la bile renferme quelque

pro-ferment qui, en présence du suc pancréatique, se transformerait en ferment : car le mélange de bile bouillie et de suc pancréatique se comporte, à ce point de vue, comme lorsque la bile est fraîche. La bile agit en rendant le milieu plus favorable à l'action des diastases pancréatiques.

Au contraire, la bile a une action empêchante sur l'activité de la pepsine. L'addition, à une digestion gastrique artificielle, d'un poids de bile égal au 1/10 du poids de suc gastrique, arrête la digestion de la fibrine (Cl. Bernard), même en milieu acide (Hammarsten et Burkart). Néanmoins, la bile, introduite dans l'estomac par fistule cholecysto-stomacale, n'empêche pas la digestion (Dastre).

La bile mettrait fin à la digestion gastrique et la ferait même rétrograder ; elle préparerait, au contraire, la digestion intestinale (Saunders, Leuret et Lassaigne, Hoffmann).

3° *Action antiseptique de la bile sur les putréfactions intestinales.* — On connaît l'odeur putride très forte, exhalée par les fèces des ictériques et des animaux à fistule biliaire. Les gaz intestinaux augmentent ; l'air expiré prend une odeur fétide ; souvent les animaux à fistule biliaire maigrissent et succombent sans lésions nettes, probablement par intoxication intestinale. Néanmoins, on ne retrouve dans l'urine ni indol ni autres produits de putréfaction intestinale. La quantité d'Az fécal reste la même (Röhmann).

Pourtant la bile n'est pas antiseptique : elle

agit, donc probablement sur les putréfactions intestinales, par un mécanisme détourné, principalement en activant la desquamation régulière de la muqueuse, et en excitant les mouvements péristaltiques de l'intestin.

Il suffit d'ailleurs de simplifier le régime alimentaire pour éviter ces accidents (Copermann, et Winston, Bidder et Schmidt).

In vitro, le pouvoir antiseptique de la bile est très faible (Charrin et Roger). On sait, du reste, avec quelle rapidité se putréfie la bile. D'autre part, on a pu retrouver, dans la bile de la vésicule, un grand nombre de micro-organismes (colibacille, bacille d'Eberth), qui s'y étaient conservés vivants pendant plusieurs années. Le développement des micro-organismes se fait facilement sur des tubes de bouillon ou de gélatine additionnés de 30 à 60 pour 100 de bile (Copermann et Winston) (1).

D'après Frazer, Phisalix, la bile, et en particulier la cholestérine neutraliseraient, en partie, la toxicité des venins.

---

(1) Récemment, Neufeld a insisté sur les propriétés bactériolytiques de la bile à l'égard du pneumocoque : la bile de lapin dissoudrait, en quelques minutes, jusqu'à 300 fois son volume de la culture pneumococcique. P. Carnot et L. Fournier n'ont pu constater le fait; on retrouve, du reste, fréquemment, le pneumocoque dans la bile de la vésicule chez les animaux infectés et même chez l'homme. Peut-être certaines espèces de pneumocoques sont-elles plus particulièrement sensibles à l'action de la bile.

4° *Action directe de la bile sur les parois intestinales.* — On admet que la bile stimule les contractions de l'intestin. Car l'injection des sels biliaires provoque la diarrhée, et parfois les vomissements (Leyden, Schülein). Au contraire, la suppression de la bile détermine souvent la constipation. L'opothérapie biliaire réussit fréquemment contre cette constipation.

Mais, si l'on projette brusquement de la bile sur la muqueuse intestinale (Schiff), on ne constate aucune exagération des mouvements de l'intestin. Schiff admet que la bile excite seulement les fibres musculaires des villosités, vidant ainsi le lymphatique central et favorisant l'absorption des graisses.

L'action de la bile sur la desquamation intestinale et sur le décapage de la muqueuse, et l'antisepsie relative qui en résultent semblent assez nettes. La bile aurait ainsi un grand rôle de balayage et son action intestinale (facilité d'absorption, antisepsie relative), s'expliquerait, en partie, par ce mécanisme.

TROISIÈME PARTIE

LES TROUBLES DES FONCTIONS DU FOIE

L'étude des fonctions du foie a pour corollaire naturel l'étude expérimentale et clinique de l'altération des fonctions hépatiques.

Expérimentalement, on peut provoquer cette insuffisance par différentes méthodes consistant soit dans l'extirpation plus ou moins complète du foie, soit dans la dissociation de l'une ou l'autre de ses sécrétions par des opérations portant sur les voies biliaires, les vaisseaux ou les nerfs.

En clinique humaine, les procédés d'étude sont nécessairement plus restreints : mais les lésions spontanées du foie ont une diversité et une finesse tellement plus grandes que le syndrome de l'insuffisance hépatique a été édifié presque uniquement grâce aux observations faites au lit du malade. Nous étudierons, d'une part, analytiquement les divers *signes fonctionnels de l'altération du foie* et d'autre part synthétiquement les *syndromes morbides* constitués par la réunion de ces signes et qui caractérisent l'insuffisance, l'hyperfonctionnement et la viciation du foie.

CHAPITRE VI

LES MÉTHODES EXPÉRIMENTALES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE

Ablation complète du foie. — Expérimentalement, l'insuffisance hépatique la plus complète que l'on puisse réaliser succède à l'*extirpation totale du foie*. Cette opération est possible chez tous les animaux possédant normalement des anastomoses porto-caves (Batraciens, Oiseaux). Chez les autres (Mammifères), elle ne peut donner de résultats utilisables que si l'on établit préalablement, par une fistule d'Eck, une pareille communication.

Chez la Grenouille, l'extirpation totale du foie s'exécute très simplement, en posant une ligature sur le pédicule vasculaire et réséquant tout l'organe au-dessous de cette ligature. La survie est très variable, suivant les conditions dans lesquelles on place l'animal : si on le maintient dans l'eau courante, la survie peut être supérieure à trois semaines (Roger). Mais lorsqu'on l'abandonne dans une eau mal renouvelée, l'ani-

mal déshépatisé s'intoxique ou s'infecte si rapidement qu'il meurt au bout de quelques jours.

La survie est notablement prolongée, lorsqu'on abandonne, dans la cavité péritonéale, l'organe réséqué qui se résorbe peu à peu (Gilbert et Carnot). Cette expérience indique déjà nettement l'utilité de l'opothérapie hépatique.

Mais lorsqu'on abandonne, dans l'abdomen, une quantité de substance hépatique trop considérable, atteignant le volume de trois glandes, la survie nous a paru, au contraire, diminuée.

Chez les Oiseaux, l'ablation totale du foie est plus pénible à réaliser, et la survie n'atteint que quelques jours : mais l'organe se rapprochant davantage de celui de l'homme, les résultats fournis sont plus intéressants. Cette méthode a été employée par les physiologistes, dans un certain nombre de recherches : c'est ainsi que Minkowski, dans ses travaux sur l'acide urique, a extirpé la totalité du foie sur des Oies et sur des Pigeons, opération possible grâce aux anastomoses porto-caves de Jacobson. Minkowski a noté, en pareil cas, de la somnolence, des accès spasmodiques, etc. Naunyn et Minkowski ont constaté, après ablation du foie chez des Oies, l'absence de sels biliaires dans le sang. Stern a constaté, chez le Pigeon, l'absence de pigments dans la circulation après déshépatisation. Mais des troubles graves surviennent rapidement : la sécrétion rénale notamment est entièrerement abolie.

Chez les Mammifères, la simple ligature des vaisseaux portes qui, nécessairement, prélude à

l'opération, est déjà suivie d'accidents immédiats qui rendent les observations inutilisables ; l'animal meurt en quelques heures avec une congestion énorme de l'intestin et un cœur à peu près vide : tout le sang de l'économie, poussé dans le système artériel, s'accumule dans le territoire porte (intestin, rate, etc.,) dont les voies de retour sont obstruées, et l'animal meurt d'anémie suraiguë, sans avoir perdu une goutte de sang, par le fait de cette répartition anormale de la masse sanguine. Si, par contre, l'on établit, quelques jours auparavant, une fistule d'Eck, avec communication porto-cave, comme l'ont fait Pawlow et Nencki, l'ablation du foie n'est plus suivie d'accidents vasculaires promptement mortels : l'animal succombe au bout de quelques jours seulement, avec des phénomènes d'intoxication principalement nerveux (délire, hallucinations, hypothermie, etc.), rappelant en partie la symptomatologie de l'ictère grave : la quantité d'urée dans l'urine tombe très rapidement : des hémorragies multiples peuvent survenir : on a, somme toute, le tableau complet de l'insuffisance hépatique suraiguë.

Ablation incomplète du foie. — Cette opération n'est suivie, le plus souvent, d'aucun signe net d'insuffisance : on doit, en effet, enlever plus de la moitié, parfois les 2/3 du foie, et davantage encore, pour provoquer des signes d'insuffisance hépatique. Ce fait est à rapprocher de ce que l'on connaît pour les autres glandes vasculaires san-

guines. On sait en effet que la conservation d'une minime portion de corps thyroïde, de capsule surrénale, etc., suffit à conjurer les accidents consécutifs à leur extirpation complète.

Un organe comporte donc un nombre de cellules bien supérieur à celui des cellules strictement nécessaires et suffisantes à son fonctionnement intégral.

A côté du volume de parenchyme indispensable, il y a un parenchyme de luxe ou de réserve, dont le rôle est, sans doute, d'une part de permettre, le repos alternatif des cellules, et d'éviter le surmenage consécutif à un fonctionnement ininterrompu, d'autre part, de parer aux périodes de suractivité fonctionnelle imposée parfois à l'organe. Pour provoquer, par simple résection, sur un foie sain, une insuffisance fonctionnelle, même légère, on doit donc enlever tout le parenchyme supplémentaire de luxe qui constitue près des 3/4 du foie.

En pareil cas, d'ailleurs, survient, très rapidement, une régénération hyperplasique du foie, telle que la quantité de parenchyme strictement nécessaire est rapidement reproduite. Par conséquent, même lorsqu'on arrive à provoquer, par résection, des symptômes d'insuffisance hépatique, celles-ci ne sont que transitoires. C'est ainsi que Von Meister a vu que l'ablation des deux tiers du foie diminuait la proportion d'urée urinaire, mais que celle-ci redevenait normale après 20 jours. Parfois même, on voit la régénération dépasser, en quelque sorte, la limite ancienne.

Ponfick a vu, dans un cas, l'ablation de 82 grammes de foie être suivie d'une reproduction de 102 grammes de tissu hépatique. Mais l'estimation du volume des parties régénérées est généralement très difficile, celles-ci étant disséminées et le poids antérieur du foie n'étant jamais connu.

Destruction partielle du foie par procédés indirects. — On peut supprimer une partie plus ou moins grande de parenchyme hépatique par une série d'autres procédés qui créent des lésions cellulaires diffuses, mais qui n'ont ni la rigueur, ni la simplicité d'action d'une résection chirurgicale.

C'est ainsi que l'on peut injecter de la paraffine fondue, directement dans un ou plusieurs lobes, ou dans une branche de bifurcation de la veine porte : la solidification amène l'obstruction vasculaire ou l'aplatissement d'une partie du parenchyme.

On peut pousser, dans les canaux biliaires une injection d'acide acétique ; une partie du parenchyme est, ainsi, très rapidement détruite : il se fait un processus de nécrose dans le territoire terminal du conduit biliaire. De même après injection de chloroforme dans les canalicules. Mais le plus souvent, l'infection ascendante canaliculaire survient très rapidement et complique les résultats dans des limites difficiles à prévoir.

On peut enfin, d'une façon plus complexe encore, mais se rapprochant davantage de la cli-

nique, provoquer des angiocholites ascendantes, par injection, dans le cholédoque, de cultures microbiennes.

Ces procédés sont, la plupart du temps, inconstants et aveugles ; mais, ils ont l'avantage de copier, plus ou moins fidèlement, les insuffisances hépatiques observées chez l'homme.

Nous en dirons autant des intoxications d'ordre général, dans lesquelles le foie est spécialement touché : telles les intoxications par le phosphore, par le nitrate d'urate, etc.

Récemment, l'application au foie de la méthode générale des cyto-lysines de Bordet a permis à Delezenne, Deutsch et Cantacuzène d'obtenir des insuffisances hépatiques très remarquables. En injectant, à plusieurs reprises, dans le péritoine ou sous la peau d'un canard, de la pulpe hépatique de chien, Delezenne a vu apparaître, dans le sérum du canard, de nouvelles propriétés : injecté à des chiens, ce sérum les tue très rapidement avec diminution d'urée, phénomènes nerveux, etc. A l'autopsie, on observe au niveau du foie, et seulement à ce niveau, une dégénérescence suraiguë, comparable à l'atrophie jaune aiguë de l'ictère grave, et étendue à presque tout le parenchyme hépatique : la cellule hépatique, et elle seule, a été détruite par le sérum hépatolytique. On peut ainsi obtenir un résultat équivalent à l'ablation à peu près complète du foie, sans troubles circulatoires. Cette méthode, si elle se confirme, sera donc précieuse pour

l'étude expérimentale des insuffisances hépatiques.

Mais de nouvelles recherches confirmatives sont nécessaires : car différents auteurs ont abouti à des échecs : ainsi, P. Carnot et M. Garnier n'avaient, antérieurement, obtenu aucun résultat, entre lapin et cobaye. Peut-être les résultats ne sont-ils favorables, que lorsque les animaux étant assez différents les uns des autres, leurs composants cellulaires, ceux du foie en particulier, sont capables d'amener une réaction intense de l'organisme à qui on les a injectés.

Opérations portant sur l'artère hépatique, les lymphatiques, les nerfs. — On peut provoquer l'altération partielle du parenchyme hépatique par des opérations portant sur les vaisseaux et sur les nerfs.

La *ligature de l'artère hépatique* provoque la nécrose de l'organe, comme l'ont montré Doyon et Dufour ; mais le système anastomotique, qui prévient un accident spontané de même ordre, est si riche qu'il est très difficile de supprimer toutes les branches artérielles se rendant au foie : d'où les résulats variables obtenus par différents auteurs.

On peût, comme l'ont fait Gley et Pachon, dans leurs recherches sur l'incoagulabilité par injection de propeptone, sectionner ou lier tous les *lymphatiques* du foie. On sait que ces auteurs ont obtenu ainsi une paralysie fonctionnelle du foie. Mais peut-être s'agit-il là surtout d'une action nerveuse réflexe.

Enfin on peut agir sur le *système nerveux* du foie : on peut sectionner tous les nerfs, à leur entrée au niveau du pédicule vasculaire ; il faut suivre à la loupe, très minutieusement, comme l'ont fait Chauveau et Kaufmann, dans leurs recherches sur le diabète pancréatique, tous les canaux qui pénètrent l'organe et qu'escortent les branches nerveuses : cette opération, qui provoque une notable diminution de volume du foie, ne paraît pas suivie de troubles morbides notables.

On peut aussi supprimer, en partie du moins, l'influx nerveux, en injectant, comme l'ont fait Gley et Pachon, une solution de cocaïne dans le plexus cœliaque.

D'après Bonome, l'extirpation du ganglion cœliaque diminuerait la pression dans l'artère hépatique et équivaudrait à une ligature incomplète de cette artère.

D'après Duron, la section sous-diaphragmatique des pneumogastriques amènerait la rétraction et la sclérose du foie en déterminant, il est vrai, des lésions stomacales qui sont peut-être une cause de lésions hépatiques.

D'une façon générale, il semble que toute excitation intense portant sur le foie ou sur les voies biliaires provoque une inhibition nerveuse de durée variable : chez l'homme, ainsi que l'ont montré Gilbert et Castaigne, la colique hépatique provoque, si elle est assez intense, un état inhibitoire très marqué du foie, et l'on constate, pendant quelques jours, différents signes d'insuffisance

hépatique, dus à cette paralysie transitoire du foie (glycosurie, indicanurie, urobilinurie, etc.).

Straus, Laval avaient rapporté des observations, dans lesquelles une simple contusion du foie détermine de l'insuffisance hépatique transitoire.

On pourra, expérimentalement, utiliser ce phénomène, pour provoquer un arrêt transitoire des fonctions du foie, en portant une forte excitation sur le cholédoque, par exemple.

Il est probable que c'est en partie par ce mécanisme d'inhibition qu'agit la ligature des lymphatiques ; telle est du moins l'interprétation donnée par Contejean.

Enfin, on peut chercher à dissocier les différentes fonctions du foie et à intervenir isolément sur chacune d'elles, au moyen d'une série d'opérations portant sur les voies de la sécrétion interne et externe, sur les vaisseaux d'une part, et d'autre part sur l'appareil biliaire.

Opérations sur le système veineux (voie de sécrétion interne). Fistule d'Eck. — Sur la *veine porte*, l'obstruction *brusque* amène la mort en quelques heures. Dans les premiers moments, ainsi que l'ont montré Ludwig et Thiry, Gilbert et Garnier, etc., il y a une chute de la pression artérielle générale. Ultérieurement, tout le sang de l'organisme s'accumule en arrière de la ligature, dans le système porte et les divers organes (intestin, rate) d'où il provient : il en résulte une hyperhémie extrême de ces viscères, jointe à une

anémie générale, cérébrale, etc., qui entraîne la mort en quelques heures.

L'obstruction *lente*, par thrombose (pyléphlébite, compression externe), peut amener la formation d'îlots de nécrose dans le foie, ou le développement de lésions cirrhotiques (Colpi).

Sur la *veine cave* inférieure, la ligature au-dessous de l'embouchure des veines sus-hépatiques, pratiquée par Picard, Rohrig, amène une mort très rapide (en moins d'une heure).

Les troubles lents et progressifs de la *circulation sus-hépatique* sont réalisés par toutes les lésions qui, portant sur la valvule tricuspide, en déterminent l'insuffisance, et par là même, provoquent le reflux du courant sanguin dans les veines sus-hépatiques : le foie augmente de volume, se tend et devient douloureux, puis il devient pulsatile : ultérieurement, les cellules hépatiques, comprimées par la distension des capillaires, principalement au niveau des centres sus-hépatiques, moins au niveau des espaces de Kiernan, où elles sont étayées par la charpente conjonctive, s'aplatissent et dégénèrent, et l'on voit alors apparaître, chez l'animal comme chez l'homme, des signes progressifs d'insuffisance hépatique.

Différentes autres techniques portant sur le système veineux permettent d'étudier le détail de certaines fonctions du foie :

On peut comparer la teneur des sangs porte et sus-hépatique, pour connaître les modifications apportées au sang par le foie. Mais ce pro

cédé est peu sûr ; car le seul fait de l'opération suffit à changer la composition du sang.

On peut enfin injecter comparativement dans une veine mésaraïque et dans une veine périphérique, différentes substances toxiques, certains microbes, et mesurer les modifications de toxicité ou de virulence apportées ainsi par le foie.

La *fistule porto-cave* ou *fistule d'Eck* donne des résultats physiologiques extrêmement remarquables : elle supprime tout apport veineux au foie, sans provoquer de troubles circulatoires, et aboutit ainsi à l'abolition presque absolue des fonctions du foie, principalement de la sécrétion interne. D'après les recherches de Pawlow, Nencki, Hahn, Massen, on observe très rapidement une diminution de l'urée, une augmentation de l'ammoniaque urinaire qui s'élève à 16 et 20 pour 100 de l'azote total. Bientôt apparaissent des troubles mentaux : changement brusque du caractère, les animaux devenant méchants ou même furieux ; agitation continuelle ; plus souvent, somnolence avec faiblesse générale. Si on force l'animal à se lever, il chancelle et s'affaisse ou présente une véritable ataxie de la marche, levant les pattes trop haut, les laissant tomber brusquement, les enchevêtrant, conservant longtemps la même attitude ; on a noté des convulsions toniques et cloniques ; enfin survient le coma hypothermique, généralement terminal. Ces accidents augmentent, si on nourrit l'animal de viandes, et se calment lorsque l'animal est au

lait. Notons que les auteurs russes ont trouvé en pareil cas des lésions considérables des reins et du système nerveux.

Si, à la fistule d'Eck, on ajoute la ligature de l'artère hépatique ou l'extirpation du foie, on observe un profond coma, entrecoupé de convulsions, ou suivi d'une contracture généralisée.

D'après un travail récent de Salaskin et Zabski, les chiens à qui on a pratiqué une fistule d'Eck présentent surtout les accidents de l'empoisonnement par le carbamate d'ammoniaque; il y a accumulation d'ammoniaque dans l'organisme et réaction alcaline des urines. Cet ammoniaque s'accumule surtout dans le cerveau, d'après Hahn et Nencki. Quand, à cette fistule d'Eck, s'ajoute l'extirpation du foie, toutes les fonctions hépatiques sont supprimées : le tableau, plus complexe, est alors celui d'une intoxication acide : l'ammoniaque n'est pas augmenté dans le sang et les tissus : les urines sont fortement acides, même lorsqu'on fait ingérer à l'animal des doses considérables de carbonate de soude.

Opérations portant sur les voies biliaires. — *Fistule biliaire.* — On peut détourner, au dehors, la sécrétion biliaire par l'établissement d'une fistule, portant sur le cholédoque ou sur la vésicule qu'on abouche à la peau : les résultats ne sont utilisables que peu de temps, l'infection ascendante survenant rapidement et altérant le foie.

Chez le Lapin, la survie n'est que de quelques

heures (24 heures environ). Ici, la fistule doit être établie par l'introduction d'une canule dans le cholédoque.

Chez le Chien, le meilleur procédé consiste, après laparotomie, à attirer la vésicule au dehors, à l'inciser assez largement, à introduire la canule, et à en faire sortir la tige par une deuxième incision vésiculaire, juste suffisante pour le passage de cette tige : le pavillon interne maintient ainsi beaucoup mieux la canule en place : on recoud, par un surjet, la première incision, puis la peau, et le deuxième pavillon est vissé du dehors.

La *fistule de Bruno* conserve l'intégrité complète des voies biliaires, jusque et y compris le sphincter inférieur. Elle est donc bien préférable aux autres procédés pour étudier les lois de l'excrétion biliaire. On détache le segment duodénal, par lequel le cholédoque pénètre dans l'intestin. On suture la plaie duodénale, et on attire à la peau la bande duodénale isolée, portant l'orifice normal du canal cholédoque avec tous ses sphincters.

Il est bon, au cours de l'opération, de ne pas se contenter d'inciser le canal cholédoque, mais d'en réséquer quelques centimètres : une simple incision ou une petite résection permettent, en effet, au canal de se réparer et de redevenir rapidement perméable, par un processus histologique assez spécial, décrit en détail par Cornil et Carnot : on est véritablement étonné de la puissance que peut présenter parfois ce processus de réparation, et il y a là parfois une cause d'as-

sèchement ultérieur de la fistule contre laquelle on doit être en garde.

Chez le chien, la survie peut être indéfinie, sans amaigrissement ni phénomènes morbides, moyennant quelques précautions d'asepsie de la plaie et un peu d'hygiène alimentaire (lait, viandes bouillies, antisepsie intestinale) : l'excrétion biliaire normale dans l'intestin ne paraît donc pas indispensable à la vie et peut être entièrement suppléée par les autres sécrétions qui en doublent la fonction.

L'établissement d'une fistule biliaire permet de se renseigner sur la quantité de bile sécrétée et sur ses composants, sur la nature des substances qui s'éliminent par cette voie, etc.

On peut, pour certaines recherches, aboucher la vésicule en un autre point de l'intestin (cysto-entéro-anastomose, etc.) (Dastre). — On a pu se rendre compte ainsi de l'utilité de la sécrétion biliaire associée à la sécrétion pancréatique dans la résorption des graisses.

CHAPITRE VII

ÉTUDE ANALYTIQUE DES TROUBLES FONCTIONNELS DU FOIE

(Signes révélateurs de l'insuffisance hépatique, etc.)

Si l'expérimentation sur les animaux permet de créer, de toutes pièces, différents types d'insuffisance hépatique, la clinique humaine est pourtant beaucoup plus fine en ses lésions et variée en ses symptômes : aussi le problème de l'insuffisance hépatique a-t-il été surtout abordé par les médecins, au lit même du malade.

La plupart des fonctions hépatiques peuvent être altérées, isolément ou d'une façon simultanée. Mais tandis que l'insuffisance des unes reste latente, dépourvue de signes révélateurs, celle des autres est susceptible de se traduire par différents symptômes morbides, et d'être mesurée par différentes méthodes.

Nous étudierons successivement l'altération des différentes fonctions hépatiques, dans l'ordre même où nous les avons décrites à leur état normal.

*
* *

A. — *Troubles des fonctions sanguines.*

Troubles de l'hydraulique sanguine. — Nous avons vu que le foie constituait, tout d'abord, un appareil régulateur, interposé sur le système porte, et capable d'uniformiser le débit très variable du sang intestinal.

Syndrome de l'hypertension portale et de l'hypotension sus-hépatique. — Lorsque l'organe hépatique est altéré, principalement au cours des cirrhoses vasculaires. la circulation y est partiellement entravée, et l'on observe rapidement une hypertension dans le système porte. Comme conséquence, on observe des troubles vasculaires et fonctionnels du côté de l'intestin et de la rate, une exsudation abondante du côté du péritoine, etc., etc.

Le syndrome de l'*hypertension portale* est caractérisé par différents éléments : *l'ascite,* si fréquente dans les cirrhoses, et qui peut avoir elle-même pour conséquence l'*œdème des membres inférieurs* ; le *développement de la circulation sous-cutanée abdominale* ; la *tuméfaction congestive de la rate* ; les *hémorroïdes* ; les *hémorragies gastro-intestinales* (liées soit aux varices œsophagiennes, soit à la congestion de l'intestin, soit à la cholémie, etc.), *l'opsiurie* (Gilbert et Lereboullet), caractérisée par un

retard d'élimination aqueuse de l'urine, dû probablement à la gêne de la circulation portale. L'hypertension portale entraîne l'*hypotension sus-hépatique*, qui donne lieu à un syndrome dont les éléments constituants sont l'*hypotension artérielle*, la *tachycardie* et l'*oligurie* (Gilbert et Garnier).

Syndrome de l'hypertension sus-hépatique. — Dans l'insuffisance tricuspidienne de l'asystolie, par exemple, il y a reflux du sang dans la veine cave et les veines sus-hépatiques : le foie peut encore régulariser ce courant rétrograde et l'empêcher, pendant un certain temps, de refluer dans le système porte : le foie est gonflé de sang, pulsatile, douloureux alors que les organes abdominaux sont encore protégés ; mais il dégénère assez rapidement et se laisse alors forcer : dans cette deuxième phase, apparaissent alors quelques-uns des signes de l'hypertension portale, notamment l'ascite ; mais ce syndrome n'a jamais l'ampleur et la netteté qu'il offre dans les cirrhoses veineuses.

Le syndrome de l'hypertension sus-hépatique, d'ailleurs, fait communément partie du syndrome de l'hypertension veineuse généralisée dont il ne représente qu'un des éléments.

Dans l'hypertension portale, aussi bien que dans l'hypertension sus-hépatique on voit que, tout au moins au début, lorsqu'il est sain, le foie amortit l'excès de pression et l'empêche de se transmettre d'un système vasculaire à l'autre :

la clinique démontre donc bien le rôle régulateur important du foie sur la circulation.

Troubles d'élaboration et de régression des hématies. — Pigments anormaux. — Les fonctions hépatiques, relatives à l'élaboration et à la destruction des hématies, sont encore trop peu connues pour donner lieu à des interprétations cliniques. On connaît, il est vrai, certaines anémies symptomatiques de lésions du foie : mais il s'agit, en général, de faits essentiellement complexes.

Nous avons vu les relations intimes qui existent, à l'état normal, entre les pigments sanguins en régression et les pigments biliaires. A l'état pathologique, ces relations sont beaucoup moins nettes : tel est le cas pour l'ictère hémaphéique de Gubler et pour l'urobilinurie.

L'*ictère hémaphéique* est caractérisé par une coloration faible de la peau, prédominant à la face, sans coloration des conjonctives, par des urines foncées, couleur bière forte, prenant une teinte acajou après addition d'acide nitrique, faisant sur le linge des taches qui, par dessiccation, prennent une teinte chair de saumon.

Cet ictère ne peut être attribué uniquement à l'urobiline, qui existe bien en assez forte quantité dans l'urine, mais qui n'a qu'un très faible pouvoir tinctorial : du reste la peau, à l'examen spectroscopique, ne donne pas la raie de l'urobiline et le sang n'en contient pas ou des quantités insignifiantes. Cet ictère hémaphéique ne peut être attri-

bué, non plus, à des pigments biliaires vrais, bien qu'ils existent, en pareil cas, en petite quantité dans le sérum sanguin ; celui-ci est teinté en jaune, efface la partie droite du spectre et, dans la majorité des cas, donne la réaction de Gmelin ; les procédés de recherche employés pour déceler ces pigments dans l'urine sont trop peu sensibles pour les y découvrir.

Mais les pigments biliaires d'une part, l'urobiline de l'autre, concourent, dans une légère mesure à la surcoloration des urines, celle-ci paraît essentiellement due à la surabondance du pigment normal de l'urine, l'urochrome. Si l'on dilue trois à cinq fois les urines dites hémaphéiques et qu'on les additionne d'acide nitrique, elles fournissent, non plus la réaction acajou de Gubler, mais une teinte rose de Chine analogue à celle des urines normales : inversement, les urines normales, concentrés de 3 à 5 fois, donnent par l'acide nitrique la teinte acajou de Gubler. Si donc les urines hémaphéiques contiennent des traces de pigments biliaires et sont très riches en urobiline, leur coloration paraît due à la surabondance d'urochrome, que celle-ci provienne de la rareté et de la concentration des urines ou d'une élimination exagérée de ce pigment.

L'*urobilinurie* serait, pour certains auteurs, en relation intime avec la régression des pigments sanguins et biliaires, et avec un état pathologique du foie. D'après Jolles, l'urobiline proviendrait de l'élaboration anormale, par le foie malade, de

l'hémoglobine du sang. Beaucoup d'auteurs attribuent, au contraire, à l'urobiline, une provenance intestinale ; l'urobilinurie se manifesterait alors, lorsque le foie malade est devenu incapable de retenir ce corps après sa résorption intestinale. Quoi qu'il en soit, l'urobilinurie est un des meilleurs signes de l'altération du foie.

Troubles de la coagulation. Hémorragies. — Les fonctions complexes du foie vis-à-vis de la coagulation du sang, des ferments coagulants et anti-coagulants, de la fibrine, etc., rendent compte d'un des symptômes les plus frappants des maladies du foie : la tendance aux hémorragies répétées.

On sait depuis Hippocrate, Erasistrate, Galien (*hepar sanguinificum*) que les hépatiques sont plus sujets que n'importe quelle catégorie de malades aux épistaxis, aux stomatorrhagies, aux hémorroïdes, aux hématémèses, aux hémoptysies, au purpura, etc. Les chirurgiens, depuis Verneuil, ont attiré, eux aussi, l'attention sur les difficultés de l'hémostase au cours des maladies du foie.

« Les hémorragies, écrivait Monneret, comptent parmi les symptômes les plus sérieux des maladies du foie et peuvent servir à en mesurer la gravité ».

Si les causes de ces hémorragies sont complexes et encore mal élucidées, et si, dans notre opinion, la cholémie en représente, peut-être, une condition fondamentale, elles n'en sont pas moins en relations intimes avec l'état du foie : ces relations sont si évidentes que, toutes les fois que l'on

observe une tendance anormale aux hémorragies, on doit systématiquement rechercher l'état des fonctions hépatiques.

Contre ces hémorragies, nous avons plusieurs fois constaté les bons effets de l'opothérapie hépatique.

Troubles martiaux ; hypersidérose et pigmentation pathologique. — A la *fonction martiale du foie* se rattache intimement un autre problème pathologique très intéressant, celui des cirrhoses bronzées dont nous avons déjà parlé (p. 106).

B. — *Troubles des fonctions alimentaires.*

Les différentes maladies du foie retentissent, très manifestement, sur l'élaboration nutritive des graisses, des albuminoïdes, et surtout des hydrates de carbone.

Vis-à-vis des *graisses*, le foie agit, et par sa sécrétion biliaire intestinale et par l'état de la cellule hépatique.

Lorsque la sécrétion biliaire ne se déverse plus dans l'intestin, en cas d'obstruction du cholédoque par exemple, les matières fécales prennent un aspect bien connu, gras, onctueux, de couleur mastic, d'odeur fétide. Cet état des selles s'observe également dans les cas d'acholie pigmentaire.

Mais, alors même que la sécrétion biliaire est relativement conservée, l'élaboration des graisses peut être entravée par un état morbide de la cellule hépatique. En pareil cas, notamment, les

malades manifestent, souvent, un dégoût très spécial pour les graisses. Certains cas de lipurie paraissent, d'autre part, en relations avec un état pathologique du foie.

Enfin nous rappellerons, incidemment, ici, la fréquence toute spéciale des dégénérescences et surcharges graisseuses de la cellule hépatique : on sait qu'en dehors des intoxications phosphorées, de la fièvre jaune, de l'ictère grave, etc., deux grands processus morbides influent surtout sur la stéatose du foie : la tuberculose et l'alcoolisme. Cette évolution morbide fréquente du protoplasme hépatique est, probablement, en relations avec la propriété physiologique qu'il possède d'accumuler et de fabriquer des graisses aux dépens des autres éléments.

Vis-à-vis des *albuminoïdes,* le rôle du foie est encore trop incertain pour donner lieu à des symptômes bien nets.

Glycosuries d'origine hépatique. — Mais vis-à-vis des *sucres,* le rôle du foie est absolument prépondérant, et se trouve influencé, au premier chef, par les modifications morbides. Il est mis nettement en lumière par l'étude des glycosuries alimentaires et par celle des diabètes.

D'une façon générale, il semble y avoir glycosurie, lorsque, d'une part, le foie insuffisant est incapable de retenir et d'emmagasiner le sucre, lorsque, d'autre part, le foie, en hyperfonctionnement, fabrique, aux dépens des autres aliments, une quantité de sucre exagérée.

D'où les glycosuries par hypo-, et par hyperhépatie.

a) *Glycosurie alimentaire. — Épreuve de Colrat.* — Les glycosuries par *hypo-hépatie* comprennent tous les degrés, depuis la glycosurie transitoire, alimentaire, jusqu'à certaines formes de diabète.

La glycosurie peut être recherchée systématiquement quelques heures après l'absorption physiologique d'aliments variés (hydrate de carbone, graisses albuminoïdes). Ce signe, qui doit garder le nom de *glycosurie alimentaire*, est très important, et trop rarement recherché.

On peut d'autre part, provoquer la glycosurie par absorption d'une certaine dose de sucre : c'est l'*épreuve de Colrat* qui rend chaque jour de grands services. Elle consiste à faire ingérer le matin à jeun 200 grammes de sirop de sucre et à rechercher, dans l'urine de chaque heure, s'il y a, ou non, passage de glucose.

On peut tout d'abord se demander jusqu'à quel point cette épreuve nous renseigne sur l'état du foie. Elle comprend, en effet, différents temps physiologiques : l'absorption intestinale, la rétention et la transformation glycogénique au niveau du foie, la combustion partielle du sucre au niveau des tissus, enfin l'élimination rénale.

Dans quelles limites ces divers facteurs superposés entravent-ils et contrarient-ils l'action propre du foie, qui nous intéresse seule?

Pratiquement, on peut dire que cette action est prépondérante, et que le résultat final donne

une appréciation, très exacte, de l'insuffisance hépatique, sauf dans quelques cas particuliers.

En effet, l'absorption par l'intestin se fait, en général, très rapidement; elle n'entre guère en ligne de compte dans la durée du phénomène que s'il y a sténose pylorique, par exemple, ou tendance aux vomissements : en pareil cas, il serait bon de substituer l'introduction rectale à l'ingestion stomacale. Lorsque des vomissements se produisent, l'épreuve est naturellement nulle, une partie du sucre ingéré étant entraînée au dehors.

La fermentation du sucre dans l'intestin, et le déchet ainsi provoqué sont négligeables, étant donnée la vitesse d'absorption intestinale.

Il est une autre cause d'erreur plus importante, qu'une modification légère à la technique primitive suffit à supprimer : il s'agit de l'inversion intestinale du saccharose en glycose. Cette inversion est plus ou moins complète et, lorsqu'on se sert de sirop de sucre, on a fréquemment de la glycosurie d'une part et de la saccharosurie de l'autre. On peut apprécier facilement l'intensité du phénomène : il suffit, sur une portion d'urine, d'intervertir le saccharose et de le transformer en glycose par ébullition après addition d'acide chlorhydrique. Les deux dosages donnent les proportions réciproques de saccharose et de glycose. Pratiquement, il est beaucoup plus simple de faire absorber au malade, non pas du saccharose, mais du glucose : on évite ainsi une cause d'erreur, parfois assez importante.

L'influence du temps d'élimination rénale qui

entre en jeu dans la durée totale du phénomène nécessite-t-elle une correction particulière ? On a proposé de calculer, par l'élimination d'iodure de potassium ou de bleu de méthylène, l'état de perméabilité des reins et de faire subir, à l'épreuve de la glycosurie alimentaire, une correction correspondante : mais on sait que le rein présente une élimination différente pour les différentes substances ; les éliminations d'iodure, de salicylate, de bleu de méthylène, de sucres, ne se correspondent nullement : les sucres, en particulier, sont, comme chacun sait, très diurétiques, et leur élimination est presque instantanée : nous pensons donc que, sauf pour les cas extrêmes (grosses néphrites, anurie calculeuse, etc.), il est inutile de tenir compte du facteur rénal dans l'appréciation du signe de la glycosurie alimentaire.

Enfin deux autres causes d'erreur importantes doivent être mentionnées et interprétées au besoin : ce sont les troubles d'élimination urinaire (retard dans l'élimination ou opsiurie ; polyurie liée à la glycémie, etc.), ce sont enfin les circulations collatérales, si fréquentes dans les cirrhoses, qui dérivent vers la paroi le sang porte intestinal, et par conséquent le sucre ingéré, et le soustraient ainsi à l'action du foie.

Quelles que soient ces causes d'erreur, la supériorité de l'épreuve de Colrat sur les autres procédés chimiques d'exploration du foie provient, justement, de sa très grande simplicité, et de ce que le rôle du foie est tellement prépondérant vis-à-vis du sucre que l'intervention

de tous les autres phénomènes est, en fait, à peu près négligeable.

On donne donc simplement une certaine quantité de glucose à jeun; on recueille l'urine d'heure en heure, et l'on observe si l'urine réduit la liqueur de Fehling, et pendant combien de temps se fait l'élimination.

Il est souvent utile d'approfondir ce signe et de substituer, aux données purement qualitatives, des données quantitatives :

On verra, tout d'abord, quelles doses de sucre le foie est capable de retenir ou de laisser passer : un malade peut présenter de la glycosurie avec 200 grammes de sucre, et n'en pas présenter avec 150 grammes. On essayera donc différentes doses : 50, 100, 150, 200, 250 grammes de sucre, à plusieurs jours d'intervalle, et l'on établira ainsi la limite maxima de rétention. S'il ne se produit pas de vomissements, il y aura toujours, dans l'administration de doses progressives de sucre, une limite, pour les sujets les plus normaux, au delà de laquelle il y aura glycosurie. Mais il faut souvent employer alors 300 et 400 grammes de glycose, et même davantage. Chez certains sujets, la limite est très difficile à atteindre et l'on peut se demander s'il n'y a pas alors exagération du pouvoir fixateur du sucre par le foie, s'il n'y a pas hyperhépatie glycogénique.

Enfin, dans quelques cas, il sera bon de doser la quantité de sucre éliminée dans chaque fraction horaire d'urine. Nous en donnerons deux exemples.

Dans un cas, après absorption de 200 grammes de sucre, nous avons trouvé dans l'urine, recueillie d'heure en heure :

	1	2	3	4	5	6	7	TOTAL
Quantité d'urine.	50	250	32	35	35	22	32	»
Sucre par litre. .	4 88	4 15	9 03	7 81	4 88	4 15	0	»
Sucre total. . . .	0 24	0 85	0 29	0 23	0 14	0 83	0	2 58

L'élimination commençait donc dès la première heure, durait 7 heures, et avait son maximum dans la deuxième heure.

Autre exemple :

	1	2	3	4	5	6	7	TOTAL
Quantité d'urine.	32	50	57	19	15	22	11	0
Sucre par litre. .	4 38	7 81	12 20	13 67	11 23	7 32	2 44	0
Sucre total. . . .	0 15	0 39	0 44	0 25	0 16	0 16	0 02	1 57

L'élimination durait 7 heures et avait son maximum à la troisième heure.

La méthode *de la glycosurie alimentaire* donne une appréciation exacte et très sensible de ce qui se passe au niveau du foie. En effet, la moindre altération dynamique ou anatomique de cet organe a son retentissement sur le passage du sucre.

C'est ainsi que, d'après les recherches de Gilbert et Castaigne, au cours de la colique hépatique, l'épreuve de la glycosurie alimentaire permet de déceler une insuffisance hépatique transitoire.

Il arrive souvent aussi qu'au cours d'infections (pneumonie, fièvre typhoïde) ou d'intoxications (alcool notamment), ce signe indique une partici-

pation du foie qui n'est, alors, décelable par aucun autre symptôme, et qui se confirme, parfois ultérieurement, par des altérations plus profondes de l'organe.

De même, les médicaments qui ont une action propre sur le foie, modifient très nettement la rétention hépatique du sucre : l'opothérapie hépatique permet souvent d'obtenir la disparition des glycosuries alimentaires provoquées ; il en est de même pour le bicarbonate de soude et pour l'antipyrine.

b) *Diabètes par anhépatie.* — A côté des glycosuries transitoires, provoquées par l'absorption de doses plus ou moins considérables de sucre, s'étagent toute une série d'états hépatiques tels que la dose de sucre accumulée est de moins en moins grande.

Tout d'abord la glycosurie spontanée apparaît après les principaux repas. Puis ce sont les glycosuries permanentes légères, facilement modifiées par l'hygiène alimentaire ou par la thérapeutique.

Ce sont enfin les *diabètes par insuffisance hépatique,* qui présentent souvent une physionomie assez spéciale : il s'agit, en général, de glycosuries relativement peu élevées, s'exagérant très nettement dans les heures qui suivent immédiatement le repas pour cesser souvent complètement dans la période de jeûne ; elles sont très facilement influencées (et cela se conçoit) par le régime alimentaire (Gilbert et Weil). Les toniques de la cel-

lule hépatique agissent très bien en pareil cas et, en toute première ligne, les extraits de foie : sous l'influence de la médication opothérapique, on voit le chiffre de sucre diminuer progressivement et souvent même tomber à zéro (Gilbert et Carnot).

Le taux de l'urée, dans ce type de diabète est le plus souvent abaissé ; quelquefois il atteint la normale, exceptionnellement il la dépasse ; mais il faut remarquer à ce propos que les malades sont souvent de gros mangeurs.

Enfin on peut trouver les autres signes de l'insuffisance hépatique, l'urobilinurie notamment, et l'indicanurie.

c) *Diabète par hyperhépatie.* — Tout autre est le *diabète par hyperfonctionnement du foie,* dû probablement à une transformation exagérée, par le foie, des divers aliments en hydrates de carbone.

Il peut s'agir alors de gros diabètes, avec une quantité de sucre parfois considérable : il y a, au premier chef, polyphagie : l'azoturie est souvent considérable, dépassant en règle 40 grammes par 24 heures, pouvant atteindre et dépasser 100 grammes ; la polydypsie, liée surtout à la quantité de sucre, est, comme elle, généralement très accentuée.

Le foie est, souvent, plus volumineux qu'à l'état normal.

L'alimentation peut, ici encore, avoir une influence assez nette sur la glycosurie. Mais cette influence est beaucoup plus tardive, et l'examen

fractionné montre que la quantité de sucre reste sensiblement la même, parfois même légèrement diminuée dans les premières heures qui suivent le repas ; puis, à partir de la 4e et de la 5e heure après les repas, le sucre augmente, pour atteindre souvent un maximum au milieu de la nuit, et diminuer ensuite, la quantité minima de sucre éliminé répondant à la période la plus éloignée de tout repas.

Les résultats de la glycosurie alimentaire se superposent à ceux de l'examen fractionné des urines. Ils montrent que les effets de l'ingestion de 200 grammes de glucose ne se font sentir que plusieurs heures après cette ingestion pour se prolonger pendant 24 heures et souvent plus ; au contraire, la même dose, donnée à un sujet en état d'insuffisance hépatique, est suivie d'émission de sucre par l'urine dans les trois à quatre heures qui suivent l'ingestion, sans effet ultérieur.

L'opothérapie hépatique ici, à l'inverse des cas où il y a insuffisance hépatique, amène souvent une augmentation du taux du sucre éliminé, alors que l'opothérapie pancréatique produit de bons effets.

Ces diabètes par hyperhépatie ressortissent à deux grands types, suivant que l'hypertrophie du foie s'accompagne ou non de lésions cirrhotiques. Il semble, en effet, que le diabète de certaines cirrhoses pigmentaires réponde à ce mécanisme (Gilbert, Castaigne et Lereboullet). Il en est de même de celui qui accompagne certaines cirrhoses alcooliques hypertrophiques, ou même

certaines cirrhoses biliaires. Dans d'autres cas, qu'il y ait hypertrophie ou non, le foie est sain macroscopiquement ou histologiquement, mais tout un ensemble d'arguments plaide en faveur de l'hyperfonctionnement; tels sont les cas (Gilbert et Lereboullet), où le diabète survient au cours de l'acromégalie.

Enfin, il s'agit, souvent, de la forme héréditaire du diabète, et parfois, par une recherche méthodique, on découvre du sucre dans l'urine de parents ascendants, ou collatéraux, insoupçonnés jusqu'alors. Cette forme, qui n'est liée à aucune insuffisance fonctionnelle, reste, parfois, longtemps latente.

*
* *

C. *Troubles des fonctions antitoxiques.*

Lorsque le foie est malade, il laisse passer, dans le sang sus-hépatique, puis dans l'urine, une grande quantité de substances anormales, de provenance intestinale, dont la constatation est, pour ainsi dire, la signature de l'insuffisance hépatique.

Modification de la toxicité urinaire. — Si l'on examine, tout d'abord, l'ensemble de la toxicité urinaire, on voit, ainsi que l'a montré Surmont, que l'urine des malades, dont le foie est dégénéré, est généralement très toxique, ce qui tient probablement à la non-transformation et à la non-rétention de certaines substances

extractives, dérivées d'une part de l'albumine élaborée, d'autre part des fermentations intestinales.

Cette augmentation de la toxicité urinaire s'observe particulièrement dans les cirrhoses atrophiques. Elle manque dans les cas où le foie réagit par un processus hyperplasique et où il évite ainsi l'insuffisance.

Plusieurs substances, en particulier, retenues par un foie normal, ne se retrouvent dans l'urine que si cet organe est altéré. Lorsqu'elles sont faciles à rechercher, elles peuvent servir à constater l'insuffisance hépatique. Tels sont l'hydrogène sulfuré, le bleu de méthylène et aussi l'urobiline.

Épreuve de l'hydrogène sulfuré. — D'après les recherches de Roger et Garnier, si l'on introduit, par voie rectale, une dissolution d'H^2S dans l'eau (1), ce gaz est généralement retenu par le foie : mais lorsque celui-ci est insuffisant, l'H^2S s'élimine par l'air expiré : sa présence y est décelée presque immédiatement, si l'on met, devant la bouche, un papier à l'acétate de plomb, qui, en cas positif, noircit par formation de sulfure de plomb.

---

(1) Le gaz est préparé par introduction, dans un flacon qui ferme hermétiquement, de 1 gramme de monosulfure de sodium et de 200 centimètres cubes d'eau contenant 0,7 d'acide chlorhydrique. Pour un lapin de 2 kilogrammes, il faut 4 à 5 centimètres cubes de cette solution en injection sous-cutanée, 9 à 10 en injection intrarectale. Après intoxication par le phosphore, des doses moitié moindres suffisent par le rectum.

Chez l'animal, le lapin en particulier, l'absence d'hydrogène sulfuré dans l'air expiré indique l'intégrité du foie ; on doit introduire, par la veine porte, cinq fois plus de gaz que par les veines périphériques pour obtenir le passage dans l'air expiré : lorsque celui-ci est lésé, le papier noircit presque immédiatement. Ce signe a une grande valeur expérimentale pour déceler l'insuffisance hépatique. Mais chez l'homme, ce signe n'a qu'une valeur très relative : car la puissance de rétention hépatique pour l'hydrogène sulfuré, est très considérable, et telle qu'elle est encore presque totale dans des cas manifestes d'altération hépatique.

Épreuve de l'élimination cyclique du bleu. — On a proposé de se servir, pour apprécier les fonctions du foie, du bleu de méthylène. Chauffard admet que, lorsque le bleu, injecté sous la peau, se décharge dans l'urine d'une façon intermittente et cyclique, il y a insuffisance hépatique.

L'épreuve consiste donc à recueillir les urines, d'heure en heure, pendant 12 heures après l'injection de bleu. Les unes sont bleues ; les autres non. Même après avoir ramené le chromogène à l'état primitif, on a, d'après Chauffard, chez les hépatiques, une décharge urinaire intermittente de ce corps.

Ce signe n'a peut-être pas une valeur absolue : car nous avons constaté depuis longtemps, chez des sujets normaux, une élimination intermittente du bleu, après absorption par voie diges-

tive, c'est-à-dire lorsque le bleu traverse l'organe hépatique. D'autre part, de nombreuses expériences ont montré qu'il y a accumulation des matières colorantes dans le foie normal ; l'intermittence qui en découle est donc un phénomène, en partie, physiologique.

D'ailleurs, l'intermittence de l'élimination est un phénomène physiologique pour un grand nombre de substances absorbées, à petites doses, par la voie digestive, passant par conséquent à travers le foie : tel est le cas pour l'iodure de potassium ; l'élimination des pigments urinaires est, également, intermittente. Nous avons souvent reconnu d'ailleurs, que, lorsque plusieurs substances s'éliminent simultanément, les intermittences sont loin d'être synchrones. Loin d'indiquer une insuffisance hépatique, l'intermittence dans l'élimination semblerait plutôt indiquer le rôle actif d'un organe de rétention, susceptible d'accumulation, puis de décharge, comme le foie.

Signe de l'indicanurie. — L'*indicanurie*, connue depuis longtemps, avait été rattachée jusqu'à ces derniers temps, presque exclusivement à un processus de fermentation intestinale. Gilbert et Weil ont montré que si l'indican ou ses éléments étaient effectivement d'origine intestinale, le foie jouait, cependant, un rôle important dans son évolution.

On observe, en effet, très nettement l'indicanurie dans la plupart des hépatopathies (1).

---

(1) Nous entendons parler d'une indicanurie notable, car

L'indicanurie est liée fréquemment aux autres signes d'insuffisance du foie (glycosurie alimentaire, urobilinurie, etc.) (1).

Ajoutons que, plusieurs fois, l'indicanurie nous a paru devancer les autres signes de l'insuffisance hépatique, suivie ultérieurement d'urobilinurie et de glycosurie alimentaire.

Enfin les toniques de la cellule hépatique, et notamment les extraits de foie, agissent généralement avec une grande efficacité sur ce symptôme, et font disparaître l'indicanurie après quelques jours d'administration.

Signe de l'urobilinurie. — L'urobilinurie, qui, pour Hayem, serait le meilleur des signes d'altération du foie, est très facilement décelée au moyen du spectroscope. On constate, en effet, dans les urines renfermant de l'urobiline, en solution neutre ou alcalinisée, une raie bien délimitée, entre le vert et le bleu, et, d'une façon plus exacte, au milieu de l'espace qui sépare les raies b et F. On peut, si l'urine est trop foncée, la déféquer au préalable, après addition de sous-acétate de plomb, décanter, reprendre le précipité par de l'alcool aiguisé d'acide sulfurique ; on examine

---

l'indicanurie légère est physiologique : pour Jaffé, l'urine normale renferme de 4 à 19 milligrammes d'indoxylsulfite de potasse par 24 heures.

D'autre part, chez des sujets normaux, l'ingestion de 2 milligrammes d'indol suffit pour faire apparaître une grosse quantité d'indican dans l'urine.

(1) Hopadze a trouvé les acides sulfoconjugués très

au spectroscope cette solution alcoolique, qui renferme l'urobiline.

Lorsqu'on veut rechercher l'urobiline dans une urine contenant également des pigments biliaires, la recherche spectroscopique est gênée par l'obscurité du violet et d'une partie du bleu : Hayem recommande alors de verser très doucement de l'eau légèrement acidulée le long des parois en évitant le mélange. L'urobiline diffuse rapidement dans l'eau et son spectre isolé s'y constate facilement.

La solution acide d'urobiline est fluorescente : une belle fluorescence verte apparaît mieux encore, lorsqu'on ajoute quelques gouttes de chlorure de zinc à une solution ammoniacale d'urobiline.

A côté de l'urobiline, on trouve ordinairement son chromogène, produit de réduction incolore et sans réaction spectrale. On peut le faire repasser à l'état d'urobiline par l'addition de quelques gouttes d'eau iodo-iodurée ou d'acide acétique à chaud.

On sait qu'il existe plusieurs théories pathogéniques pour expliquer l'urobilinurie :

L'*origine hématique* s'appuie sur le fait que l'urobiline peut naître de l'hémoglobine, soit dans les tissus, à la suite d'épanchements san-

---

augmentés dans l'urine de cirrhotiques et de cancéreux hépatiques, ce qui cadre bien avec les faits d'indicanurie observés par Gilbert et Weil. Mais Eiger, Albertoni ont, au contraire, trouvé, en pareil cas, une diminution des acides sulfoconjugués.

guins (Langhans, Quincke, Hayem), soit in vitro, suivant les expériences d'Hoppe, Seyler, de Nencki et Sieber.

L'*origine biliaire* est parfois admise. Kiener et Engel, Quincke, Hoppe Seyler s'appuyant sur ce fait que l'urobiline apparaît lors de la décroissance des ictères, ont admis que les pigments biliaires, réduits par la vie cellulaire, donnaient de l'urobiline, qui diffère seulement de la bilirubine par une molécule d'eau (hydro-bilirubine de Maly). Mais Hayem et Winter ont montré qu'il n'y avait pas d'urobiline dans la peau des ictériques : de plus l'urobiline n'apparaît pas toujours dans le sérum ou les urines, même après un ictère prolongé. Elle s'y trouve enfin souvent, sans qu'il y ait eu d'ictère.

L'*origine intestinale* rallie un grand nombre de partisans, en Allemagne, en Angleterre et même en France (Jaffé, Maly, Salkowski, Harley, Riva, etc.), en effet il se forme, certainement, de l'urobiline dans l'intestin par hydratation et réduction de la bilirubine. Masius et van Lair, notamment, ont montré qu'elle est identique à la stercobiline, pigment des selles normales. Lorsque le foie est suffisant, l'urobiline, reprise par la circulation, est arrêtée au niveau de la cellule hépatique, et peut être en partie éliminée par la bile. Lorsque le foie est malade, il laisse passer l'urobiline, comme tant d'autres corps étrangers dont il ne peut épurer le sang.

L'*origine hépatique* a été soutenue par de nombreux auteurs, et particulièrement en France

par Hayem et Tissier. Il semble bien que de l'urobiline se forme directement dans le foie : on en trouve en effet, dans des cas de rétention biliaire, alors qu'aucun pigment n'arrive à l'intestin : en pareil cas la théorie intestinale ne saurait être admise.

Kolisch fait observer, d'autre part, que l'urobiline, qui indique un état d'hydratation de l'hémoglobine plus accentué que la bilirubine, révélerait plutôt un travail excessif de la cellule hépatique que son insuffisance.

Pour Hayem et Tissier, l'urobiline serait sécrétée par une cellule déviée de son type normal : c'est le « pigment du foie malade. »

L'urobilinurie n'en conserverait pas moins sa grande valeur clinique ; mais elle serait le témoin, non pas d'une insuffisance, mais d'une viciation fonctionnelle du foie : elle serait une preuve non pas d'anhépatie, mais de parhépathie.

Quelle que soit, du reste, la théorie pathogénique adoptée, les constatations cliniques indiquent un rapport très remarquable entre la lésion du foie et la présence de l'urobiline. Au point de vue pronostic, la présence de ce pigment a une grande importance, en ce qu'il permet, même après guérison d'un état morbide transitoire, d'incriminer une lésion persistante du foie (Girode, Chauffard).

L'*action antitoxique du foie*, *par rétention* et, par conséquent, non élimination urinaire de certains corps absorbés, est, certainement, la fonction la plus facile à constater, et l'on pourrait

facilement multiplier le nombre des substances d'épreuve retenues par le foie à l'état normal, et ne franchissant la barrière hépatique que lorsque celle-ci est lésée.

L'*action antitoxique par transformation* fournit d'autre part un signe clinique d'insuffisance hépatique de tout premier ordre : la diminution de la quantité d'urée excrétée.

Hypoazoturie. — α. *Diminution de l'urée urinaire.* — Nous avons déjà étudié le rôle capital du foie dans l'uropoièse et rappelé, notamment, l'expérience de von Meister, qui vit, après résection étendue du foie, l'urée diminuer très notablement. De même, dans les insuffisances pathologiques, on note presque toujours, une diminution d'urée, bien mise en relief par les travaux de Frerichs, Murchison, Brouardel, Lécorché, etc. De 25 à 30 grammes le chiffre d'urée peut tomber à quelques grammes, voire à 0,50 et à 0 dans l'ictère grave.

Pour rechercher quantitativement l'urée dans l'urine, on se sert presque toujours de la méthode à l'hypobromite de soude avec un appareil capable de donner le volume d'Az mis en liberté : l'uréomètre de Chassevant est, particulièrement exact.

On constate, dans la grande majorité des cas, d'insuffisance hépatique, une diminution notable d'urée.

β. *Abaissement du coefficient azoturique d'utili-*

sation : $\frac{\text{AzU}}{\text{AzT}}$. — Une précision plus grande peut être apportée dans les résultats, par le dosage comparatif et le rapport de l'Az provenant de l'urée et de l'Az total. La quantité d'urée provient, en effet, en partie, de la quantité d'albuminoïdes ingérées, et n'a, par là même, de valeur relative que lorsque les conditions nutritives sont identiques. Le rapport entre l'azote de l'urée et l'azote total indique mieux l'utilisation des matériaux azotés. Malheureusement, le dosage comparatif de l'azote total est assez compliqué : même avec la simplification de Denigès, il exige une véritable analyse chimique d'une durée de plusieurs heures.

Au lieu du rapport normal entre l'azote de l'urée et l'azote total qui est de 85 à 96 pour 100 d'après Töpfer, de 82 à 88 pour 100 d'après Schultze et Gumlich, on a trouvé : dans la cirrhose 79 pour 100 (von Noorden), 77 pour 100 (Gumlich), 73 pour 100 (Mörner et Sjökvifh) ; dans l'atrophie jaune aiguë : 52,4 pour 100 (Munzer), 71 pour 100 (von Noorden) ; dans l'empoisonnement phosphoré : 67,5 pour 100 (Badt), 44 pour 100 (A. Fränkel).

On peut donc dire que, d'une façon générale, *le coefficient azoturique est nettement abaissé dans les cas d'insuffisance hépatique.*

γ. *Augmentation de l'ammoniaque urinaire.* — D'autre part, comme l'ont montré Hallerworden, Stadelmann, etc., dans les cas d'insuffisance hépatique, tandis que l'urée diminue,

l'ammoniaque augmente proportionnellement, pour une même quantité d'azote total. L'ammoniaque, qui ne dépasse pas 0,70 par 24 heures (Neubauer), double ou triple dans les cirrhoses, quintuple dans l'atrophie jaune aiguë du foie. Le rapport de l'ammoniaque à l'azote total qui était normalement de 2 à 5 pour 100 monte à 8 pour 100, 14 et 18 pour 100 (von Noorder), 32 et jusqu'à 70 pour 100 (Muntzer) dans l'atrophie jaune aiguë.

Il y a augmentation du rapport de l'ammoniaque a l'azote total dans l'insuffisance hépatique.

ε. *Épreuve de l'ammoniurie expérimentale.* — Enfin nous avons fréquemment constaté les bons résultats donnés par ce que nous proposons d'appeler l'*épreuve de l'ammoniurie expérimentale.* Lorsque l'on fait ingérer 4 à 6 grammes d'acétate d'ammoniaque à des malades atteints d'insuffisance hépatique, une grande partie de cet ammoniaque passe dans l'urine, alors que, chez les individus sains, il se transforme en urée : on doit d'ailleurs avoir soin de doser, les jours précédents, la quantité d'ammoniaque contenue dans l'urine, quantité qui, chez les hépatiques, peut être assez considérable.

Par exemple, dans un de nos cas de cirrhose atrophique avancée, l'ingestion de 2 grammes d'acétate d'ammoniaque déterminait une élimination urinaire correspondant à 2 gr. 15 d'acé-

tate d'ammoniaque, soit un excédent de 1 gr. 76 par rapport à l'urine de la veille.

Dans un autre cas, moins avancé, de cirrhose de Laennec, l'absorption de 4 grammes d'acétate d'ammoniaque déterminait une élimination excédent de 2 gr. 55, par rapport à l'urine de la veille. Cette épreuve fera, d'ailleurs, l'objet d'un prochain travail.

Rappelons que Weintrand et Calabrèse ont noté une transformation très incomplète de l'ammoniaque en urée. Mais les variations quotidiennes de l'urée, parfois assez grandes, sont beaucoup plus difficiles à interpréter, selon nous, que les variations d'ammoniaque.

D. — *Troubles des fonctions biliaires.*

Acholie, hypercholie, paracholie. — Les troubles survenus dans les fonctions biliaires du foie sont caractérisés, soit par un *trouble d'excrétion* sans trouble de sécrétion, avec passage de la bile dans la circulation (*cholémie et ictère*), soit par un *trouble sécrétoire* pouvant aller jusqu'à l'*acholie pigmentaire.*

Les *troubles d'excrétion* sont principalement caractérisés par l'ictère. L'ictère se produit avec ou sans décoloration des fèces. Si les selles sont décolorées, c'est que la bile ne peut s'écouler dans l'intestin : il y a un obstacle sur les voies biliaires (calcul, cancer de la tête du pancréas, etc.). interceptant entièrement le cours de la bile.

Si les selles sont normalement colorées, l'obstacle excréteur n'est que partiel et n'entrave pas entièrement le cours de la bile : tel un obtacle siégeant sur une bifurcation des voies biliaires, une angiocholite, etc.

Enfin, dans certains cas, l'ictère, considéré longtemps comme indépendant de toute rétention biliaire, semble devoir être rattaché, soit à une dislocation même de la travée hépatique interrompant le cours de la bile suivant la théorie de Hanot, soit à une angiocholhépatite, plus ou moins soupçonnée.

Les *troubles de la sécrétion biliaire* sont caractérisés, soit par une sécrétion exagérée ou *hypercholie*, que l'on observe dans quelques cas, et à laquelle seraient rattachables, pour différents auteurs, certains ictères (la constatation en est difficile du reste, et un moyen précis manque encore pour la mettre en évidence) ; soit par une sécrétion biliaire diminuée ou nulle, *hypocholie* ou *acholie*, avec décoloration des selles, mais sans ictère ni pigments biliaires dans le sang ou dans l'urine. L'histoire de ces hypocholies est, elle aussi, à peine ébauchée : mais on sait qu'elles coexistent, assez souvent, avec d'autres signes d'insuffisance hépatique, et que, par là même, l'origine de ce trouble doit être localisée au niveau de la cellule malade du foie.

CHAPITRE VIII

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DES TROUBLES FONCTIONNELS DU FOIE

(Syndromes de l'anhépatie, de l'hyperhépatie, etc.)

Les considérations développées dans le précédent chapitre établissent que les diverses fonctions du foie peuvent être amoindries ou exagérées : de là deux grands syndromes pour lesquels on peut proposer les désignations d'anhépatie ou d'hyperhépatie (1).

*
* *

Anhépatie.

L'insuffisance hépatique offre deux degrés extrêmes, auxquels on peut donner les désigna-

---

(1) Il y aura, sans doute, dans l'avenir, à faire une part à la viciation des fonctions du foie, à la *parhépatie* : c'est à elle, peut-être, qu'il faut rapporter la formation des pigments biliaires anormaux, et, peut-être aussi, de l'urobiline ; mais dans l'état actuel de la science, on ne peut encore qu'indiquer la place de ce chapitre.

tions de petite insuffisance ou *hypohépatie* et de grande insuffisance ou *anhépatie* proprement dite.

Petite insuffisance hépatique (Hypo-hépatie). — L'insuffisance hépatique légère ou partielle, est remarquablement fréquente : on l'observe, non seulement dans la cirrhose de Laënnec et dans les dégénérescences diverses (graisseuses, amyloïdes, etc.) de la cellule hépatique, mais encore au cours de la plupart des états infectieux et toxiques : on peut même rencontrer de petites insuffisances hépatiques fonctionnelles, passagères comme celle de la colique hépatique, ou permanentes.

Cette petite insuffisance est compatible avec un état de santé relativement satisfaisant ; elle est souvent latente, et a besoin d'être recherchée systématiquement pour être mise à jour.

Très souvent, toutes les fonctions du foie sont simultanément déchues : la *fonction biliaire,* si bien que les matières fécales sont moins colorées que normalement, si bien aussi que l'on trouve dans l'urine des pigments anormaux et de l'urobiline ; la *fonction glycogénique,* si bien que l'épreuve de la glycosurie expérimentale est positive et que, si les malades peuvent encore faire de véritables repas, on trouve de la glycosurie alimentaire ; les *fonctions antitoxiques et uréogéniques,* si bien que les urines sont hypertoxiques, contiennent de l'indican en notable quantité, et que le taux de l'urée s'y trouve

abaissé à la moitié, au tiers ou au quart de son taux physiologique.

Cependant, il n'est pas rare de voir une ou plusieurs des fonctions du foie être diminuées, alors que les autres sont normales ou même exagérées :

C'est ainsi que l'urobilinurie se montre souvent isolément, si bien qu'on a pu considérer ce signe comme le plus précoce et le plus sensible de la déchéance du foie.

C'est ainsi que l'acholie, pigmentaire ou totale, avec décoloration des fèces, peut représenter l'unique manifestation d'hypohépatie ;

C'est ainsi encore que l'indicanurie a été rencontrée comme symptôme isolé d'insuffisance hépatique : tel était le cas chez un tuberculeux atteint de dégénérescence graisseuse du foie sans lésions intestinales, où l'opothérapie hépatique fit disparaître ce symptôme, mais où il reparut après cessation du traitement ;

C'est ainsi enfin que le trouble urinaire peut se traduire isolément, soit par l'abaissement du taux de l'urée urinaire, soit par la glycosurie alimentaire et expérimentale.

Fait d'apparence paradoxal, on peut même voir, avec l'affaiblissement d'une ou de plusieurs des fonctions du foie, l'exaltation simultanée d'une autre de ces fonctions : par exemple, dans le diabète par insuffisance hépatique, le taux d'urée qui, d'habitude est abaissé, peut se montrer surélevé. Ces faits pourraient étonner si l'on n'avait observé, pour d'autres organes,

des dissociations fonctionnelles analogues : c'est ainsi qu'en pathologie stomacale, la sécrétion peptique n'est nullement parallèle à la sécrétion chlorée, et que l'on ne peut conclure de l'apepsie à l'achlorhydrie.

Il n'est, du reste, pas rare de voir se succéder, chez un même malade, les divers signes de l'insuffisance hépatique, à mesure que la lésion se complète : c'est ainsi que l'on peut trouver, au début, comme unique symptôme, de l'indicanurie, et, quelques mois après, de la glycosurie alimentaire ; plus tard encore de l'hypoazoturie, de l'urobilinurie, etc.

L'insuffisance hépatique apparaît donc d'emblée ou se constitue, partiellement, par étapes, pour aboutir à l'insuffisance de plus en plus marquée et de plus en plus grave.

Grande insuffisance hépatique (anhépatie). — Plus ou moins brusquement éclate un ensemble de troubles qui indiquent la cessation de plus en plus complète des fonctions du foie, et notamment la suspension des fonctions uréogéniques et antitoxiques :

L'appétit se perd, la digestion et la respiration se troublent ; des hémorragies multiples apparaissent ; la température se déséquilibre, s'élève d'abord pour s'abaisser ensuite jusqu'à 35° et même 34° ; les idées s'embarrassent ; on note du délire, de la confusion mentale ; puis le malade tombe dans le coma hypothermique, précurseur de la mort.

Ce syndrome de l'anhépatie est véritablement saisissant et rappelle le tableau qui succède à la pratique expérimentale de la fistule d'Eck (page 233). Il est d'ailleurs complexe et d'une interprétation difficile; car divers facteurs accessoires s'y surajoutent toujours (cholémie, infections ascendantes, etc.). Il n'en montre pas moins l'importance prépondérante des fonctions du foie, puisque leur déchéance peut amener la mort en quelques jours.

*
* *

Hyperhépatie.

Mais à côté des troubles du foie par défaut de fonctionnement, on commence à individualiser d'autres troubles non moins intéressants, par excès de fonctionnement, par *hyperhépatie*. Ces notions découlent principalement de l'étude récente de certains diabètes et de certaines cirrhoses biliaires. Nous n'en dirons ici que quelques mots.

De même qu'elle pouvait être isolément insuffisante, chaque fonction hépatique peut être isolément exagérée :

On connaît de nombreux faits d'*hyperbiligénie* et d'*hypercholie* au cours de diverses infections ou intoxications, dans certaines angiocholites, enfin et surtout dans certaines cirrhoses hypertrophiques biliaires; pour Hanot et Schachmann, cette hyperbiligénie commandait toute la ma-

ladie : d'où la dénomination défectueuse de diabète biliaire.

On connaît aussi à l'état isolé de nombreux cas d'*hyperuropoièse* et d'*hyperazoturie*. On connaît des cas de foie sidérosique avec *exagération des réserves de fer*. On connaît enfin des cas isolés d'*hyperglycémie* sans augmentation ni de l'urée, ni de la bile.

Dans d'autres cas, toutes les fonctions du foie, ou, au moins, plusieurs d'entre elles sont simultanément exagérées.

Tels les cas de *diabète par hyperhépatie*, avec hyperglycémie et glycosurie considérables, avec hyperazoturie pouvant dépasser 100 grammes.

Parfois, l'hypertrophie de l'organe va de pair avec l'exagération de ses fonctions ; il y a *gigantisme du foie* : tels les cas où le foie est nettement disproportionné avec la taille de l'individu, et où l'on observe de l'hyperazoturie : tels aussi les faits d'acromégalie avec hyperazoturie et glycosurie considérables, où l'on trouve, à l'autopsie, un foie énorme dont les cellules sont intactes et très actives.

De même, il est des cas de *cirrhose hypertrophique biliaire*, avec hyperplasie diffuse, portant principalement sur les cellules et les canalicules biliaires d'une part, et d'autre part avec hypercholie et hyperazoturie (39 grammes, 43 grammes et plus par 24 heures) : si, dans ces faits, on n'observe pas de glycosurie, du moins peut-on, par la glycosurie alimentaire,

mettre en lumière l'exagération du pouvoir fixateur du sucre par le foie, 250 et 300 grammes de glycose n'entraînant, après ingestion, aucun passage de sucre dans l'urine (Gilbert et Lereboullet). Ces faits montrent qu'il y a peut-être lieu de distinguer l'*hyperhépatie glycogénique de fixation*, et l'*hyperhépatie glycogénique de production*, seule accompagnée de glycosurie.

Les *cirrhoses hypertrophiques pigmentaires* avec foie volumineux, cellules hépatiques vivaces, avec hypersidérose, hyperazoturie, hyperglycémie, semblent également s'accompagner d'hyperhépatie, comme le prouve d'ailleurs, dans ces cas (Gilbert, Castaigne et Lereboullet) l'étude du fonctionnement de la cellule hépatique.

Tous ces faits sont remarquables par l'excès de fonctionnement correspondant à l'excès de développement anatomique.

Comment peut-on concevoir un pareil processus?

L'hyperfonctionnement peut provenir d'une augmentation de volume de l'organe et de la création de nouvelles unités cellulaires; il peut provenir, plus simplement, de la suractivité de chaque cellule, qui, à l'état normal, est loin de fournir un travail maximum. On peut donc concevoir une cellule hépatique fonctionnant trois fois plus qu'à l'état normal, aussi bien qu'un organe de dimensions trois fois plus grandes.

L'hyperhépatie sera donc liée, soit à un *accroissement anatomique* de l'organe, ou *hyper-*

plasie (ce qui est le cas le plus fréquent, lorsqu'il s'agit d'un état permanent), soit à un *accroissement purement fonctionnel*, à une simple *suractivité cellulaire* qui, d'habitude, est transitoire ou qui aboutit ultérieurement à l'hyperplasie.

α. *Hyperhépaties fonctionnelles.* — La simple suractivité fonctionnelle du foie, sans modification anatomique, suffit pour occasionner les troubles de l'hyperhépatie. En effet, chaque cellule est loin de fournir, à l'état normal, tout le travail dont elle est capable : par exemple, après résection étendue, mais incomplète, du foie, du pancréas, du corps thyroïde, aucun trouble immédiat ne se manifeste, parce que la parcelle restante arrive à fonctionner, à elle seule, aussi complètement que l'organe entier. Si donc, dans un foie de dimensions normales, chaque cellule exagère, de même, son rendement, il y aura hypersécrétion avec tous les troubles qui résultent de l'hyperhépatie.

Nous connaissons, d'ailleurs, quelques agents capables d'exagérer la suractivité fonctionnelle d'un organe : tels, par exemple, les cholagogues vis-à-vis de la sécrétion biliaire. En pathologie, nous connaissons déjà plusieurs affections caractérisées par la suractivité dynamique de tel ou tel organe : telle la polyurie hystérique, telles certaines hyperpepsies et hyperchlorhydries, etc. Il existe certainement aussi, pour le foie, des *hyperhépaties purement dynamiques*.

β. *Hyperhépaties hyperplasiques.* — L'*hyperplasie*, caractérisée le plus souvent par une augmentation de volume du foie et par une prolifération cellulaire active, accompagne presque toujours les troubles de l'hyperhépatie; mais, suivant les cas, la signification en est très différente :

1° Parfois, cette hyperplasie paraît n'être que secondaire à la suractivité fonctionnelle : la prolifération cellulaire est commandée par elle : de même que la fonction fait l'organe, l'hyperfonctionnement fait l'hyperplasie.

2° Parfois la même cause détermine, à la fois, et la suractivité fonctionnelle et la prolifération cellulaire, comme, par exemple, au cours des infections atténuées et chroniques de l'angiocholite et de la cirrhose hypertrophique biliaire.

3° Mais parfois aussi, l'hyperplasie est nettement primitive, comme dans les cas de gigantisme du foie : l'hypersécrétion est alors secondaire, déterminée par l'exagération du nombre des éléments sécréteurs.

Les causes de l'hyperhépatie sont donc très différentes les unes des autres : beaucoup d'ailleurs sont encore incomplètement connues.

D'ailleurs le problème de l'hyperfonctionnement et de l'hyperplasie n'est nullement propre au foie : il se pose aussi pour le corps thyroïde et la théorie du goitre exophtalmique, pour le rein et certaines polyuries, pour l'estomac et certaines

hyperpepsies, etc. Il a donc une portée philosophique très générale.

On sait, en effet, qu'à l'état normal, les dimensions d'un organe sont peu variables, déterminées par un état d'équilibre entre son activité fonctionnelle d'une part et les besoins de l'individu d'autre part. Lorsque l'organe se forme, la croissance s'arrête au moment où se trouve atteint cet état d'équilibre. De même lorsque l'équilibre est rompu par une résection de l'organe, il y a hyperplasie jusqu'a récupération du volume initial : par contre, tout développement excédent est spontanément refréné (Cornil et Carnot). Toute cause susceptible de rompre cet état d'équilibre normal, entraîne l'hyperplasie et la suractivité fonctionnelles, phénomènes essentiellement morbides, d'où découlent les troubles que nous venons de voir.

Si nous avons un grand intérêt, au point de vue clinique, à connaître ces causes, cet intérêt n'est pas moindre au point de vue thérapeutique : car lorsque nous en aurons mieux analysé les facteurs, peut-être nous sera-t-il possible, en les disciplinant, de déterminer l'hyperplasie d'un organe, et par là de remédier aux insuffisances fonctionnelles : lorsque nous connaîtrons suffisamment les causes de l'hyperhépatie, peut-être pourrons-nous les provoquer à un certain degré, et réaliser ainsi la thérapeutique rationnelle de l'anhépatie.

TABLE DES MATIÈRES

Pages.

PREMIÈRE PARTIE

Chapitre V

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE VI

CHAPITRE VII

Chapitre VIII

CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT.

